Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СУНЦОВА

Валентина Анатольевна

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель доктор медицинских наук, профессор Трофимов В.И.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	11
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	27
2.1. Дизайн исследования. Характеристика групп наблюдения	27
2.2. Критерии включения и исключения	29
2.2.1. Критерии включения	29
2.2.2. Критерии исключения	30
2.2.3. Характеристика групп пациентов	30
2.2.4. Клинико-лабораторный раздел	30
2.2.5. Инструментальные методы	31
2.2.6. Методы статистической обработки результатов исследования	31
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	33
3.1.0. Данные лабораторных и инструментальных методов обследования	33
3.1.1. Данные лабораторных и инструментальных методов у пациентов	
1 группы	36
3.1.2. Корреляционные зависимости признаков внутри группы	37
3.2.1. Данные лабораторных и инструментальных исследований	
у пациентов 2 группы	39
3.2.2. Корреляционные зависимости внутри 2 группы	40
3.3.1. Данные лабораторных и инструментальных исследований	
у пациентов 3 группы	41
3.3.2. Корреляционные зависимости между признаками в 3 группе	42
3.4. Математические модели межгрупповых различий у пациентов	
с хронической обструктивной болезнью лёгких	46
3.4.1. Математические модели межгрупповых различий у пациентов	
с 1 и 2 групп	46
3.4.2. Математические модели межгрупповых различий у пациентов	

с 1 и 3 групп	54
3.4.3. Математические модели межгрупповых различий у пациентов	
с 2 и 3 групп	60
3.5.0. Клинические примеры	66
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	69
ВЫВОДЫ	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	82
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	83
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	85

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным статистики Российской Федерации в последнее время увеличивается численность пожилых людей. Санкт- Петербург является лидером по количеству проживающих пожилых людей и людей старческого возраста, являясь одним из самых «старых» городов России [23]. В связи с этим за медицинской помощью обращается больше пожилых пациентов с коморбидной патологией, например: пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Известно, что в России диагноз ХСН долгое время не являлся самостоятельным: ХСН считали осложнением какого-либо заболевания. Вследствие этого больные с данной патологией не попадали в число официально наблюдающихся кардиологами [23].

Наиболее частой причиной развития XCH являются сердечно-сосудистые заболевания, проявляющиеся левожелудочковой недостаточностью, наличием одышки и отеков нижних конечностей. ХОБЛ также приводит к развитию XCH, чаще с правожелудочковой недостаточностью.

Для постановки правильного диагноза и назначения адекватного лечения необходимо дифференцировать ХОБЛ от заболеваний сердечно-сосудистой системы, учитывая, что при сочетании данных патологий одышка может иметь смешанный характер, а боль в грудной клетке обусловливаться как приступом стенокардии, так и развитием легочного сердца.

На сегодняшний день ХОБЛ является очень важной проблемой, проявляется хроническим кашлем, отделением мокроты и одышкой. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время ХОБЛ является 4-й лидирующей причиной смерти в мире. В период 1990-2000гг. летальность от сердечно-сосудистых заболеваний в целом снизилась на 19,9%, в то же время летальность от ХОБЛ выросла на 25,5% [52].

ХОБЛ является одним из частых заболеваний, встречающихся у лиц пожилого и старческого возраста, усугубляет старческую полиморбидность и приводит к нарушению качества жизни, а также к летальности. Более частой причиной обращения за медицинской помощью является обострение ХОБЛ [43].

Как описывалось выше, у пожилых людей часто ХОБЛ и сердечнососудистые заболевания сочетаются, что создает определенные сложности в правильности диагностики и определения тактики лечения пациентов [1,8,9,10,13,30,43].

Диагноз ХОБЛ у больных с ХСН трудно установить из-за сходной симптоматики, а также из-за проблем в интерпретации функции внешнего дыхания. Таким образом, проблема взаимовлияния и взаимного отягощения ХОБЛ и сердечнососудистых заболеваний является актуальной. В связи со «старением» города Санкт-Петербурга увеличивается число пожилых пациентов с коморбидной патологией [23], поэтому представляет интерес изучение течения ХСН у пожилых больных с ХОБЛ, особенности диагностики и лечения.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время существуют научные работы о взаимовлиянии ХОБЛ и ИБС, гипертонической болезни, однако их взаимодействие мало изучено, особенно у пожилых людей. Известно, что определение N-концевого предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) может помочь в диагностике сердечной недостаточности как у пациентов ССЗ так и больных ХОБЛ, в связи с чем важной является оценка его уровня у пожилых пациентов с ХОБЛ для диагностики ХСН [5,80, 86].

Роль эндотелина в развитии хронической сердечной недостаточности у больных ХОБЛ также остается малоизученной [17,26,36,39,47,57,84].

Цель исследования

Оценить взаимосвязь XOБЛ с XCH у пожилых больных, страдающих XOБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Задачи исследования

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

- 1. Изучить уровень NT-proBNP в плазме крови у пожилых больных и пациентов среднего возраста, страдающих ХОБЛ с сопутствующими сердечнососудистыми заболеваниями.
- 2. Определить количество эндотелина-1 в плазме крови у основной группы больных и группах сравнения.
- 3. Оценить результаты ЭХО-кардиографического (ЭХО-КГ) исследования у обследованных больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ.
- 4. Изучить показатели функции внешнего дыхания у обследованных больных.
- 5. Выявить взаимосвязь показателей функции внешнего дыхания, ЭХО-КГ, уровней NT-ргоВNР и эндотелина как между собой, так и с клиническими данными.
- 6. Оценить роль диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ) в формировании ХСН у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Научная новизна исследования

- 1. По результатам нашего исследования впервые была установлена взаимосвязь ДДЛЖ и NT-proBNP у пожилых пациентов и лиц старческого возраста с XOБЛ и XCH.
- 2. Установлена прямая связь выраженности ДДЛЖ с тяжестью течения XOБЛ, что свидетельствует о вкладе XOБЛ в развитие XCH у пожилых больных.

- 3. Впервые показано, что повышение уровня Nt-proBNP и эндотелина-1 у пожилых людей с ХОБЛ является маркером скрытой ХСН.
- 4. Показана взаимосвязь тяжести ХОБЛ с тяжестью ХСН у больных ХОБЛ с сопутствующими ССЗ, с другой стороны, тяжесть ССЗ на течение ХОБЛ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты нашего исследования (клинические, инструментальные, лабораторные) показали особенности течения хронической сердечной недостаточности у пожилых больных ХОБЛ, взаимовлияние и взаимное отягощение этих двух патологий. Выявили, что не всегда отсутствие клинических признаков ХСН с сохраненной фракцией выброса может исключить наличие скрытой ХСН, в связи с этим рекомендуется у пожилых больных ХОБЛ использовать комплексный подход к диагностике ХСН, включая определение диастолической дисфункции левого желудочка, маркеров сердечной недостаточности: NT-proBNP и эндотелин-1, которые обладают высокой чувствительностью для диагностики ХСН.

Методология и методы исследования

Было обследовано 88 больных, которые были распределены на три группы.

В первую группу вошли 48 больных ХОБЛ в сочетании в сочетании с ССЗ (ИБС, гипертоническая болезнь) с клиническими проявлениями сердечной недостаточности в возрасте старше 60 лет.

Вторую группу составили 20 больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ (ИБС, гипертоническая болезнь) без клинических проявлений сердечной недостаточности в возрасте старше 60 лет.

В третью группу были включены 20 больных ХОБЛ более молодого возраста (менее 60 лет) в сочетании с ССЗ (ИБС, гипертоническая болезнь) с явлениями сердечной недостаточности.

Методы:

- 1. Всем больным проведены анализы: общий анализ крови, уровень общего холестерина, липидный спектр, уровень С-реактивного белка (СРБ), фибриногена
- 2. Определение уровня NT-proBNP в плазме крови, посредством иммуноферментного анализа (Biomedica). Сопоставление значений чувствительного маркера развития сердечной недостаточности NT-proBNP, который указывает на тяжесть течения сердечной недостаточности, помогает определить наличие и течение сердечной недостаточности у больных без ее клинических проявлений.
- 3. Определение уровня эндотелина-1 в плазме крови, посредством иммуноферментного анализа (Biomedica), как маркера эндотелиальной дисфункции, XCH.
- 4. Проведение ЭХО-КГ (эхокардиограф «General Electric Vivid 9»). Использовались следующие показатели: размеры полостей правого и левого предсердий, правого и левого желудочков, давления в легочной артерии, фракция выброса, конечный диастолический объем (КДО ЛЖ) и конечный систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ), показатели ДДЛЖ.
- 5. Проведение функции внешнего дыхания (спирограф «Валента»). Показатели, по которым происходит сравнение: ОФВ1, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, индекс Тиффно.

Положения, выносимые на защиту

- 1. По результатам нашего исследования установлено, что повышение уровня NT-proBNP и эндотелина-1 является маркером скрытой XCH у пожилых и людей старческого возраста, страдающих ХОБЛ.
- 2. Степень тяжести ХОБЛ коррелирует с выраженностью диастолической дисфункции левого желудочка у больных ХОБЛ в сочетании с сердечнососудистой патологией.
- 3. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ с сохраненной фракцией выброса и с отсутствием клинических признаков ХСН, имеет место скрытая сердеч-

ная недостаточность, обусловленная наличием диастолической дисфункции левого желудочка.

4. Показана взаимосвязь тяжести ХОБЛ с тяжестью ХСН у больных ХОБЛ с сопутствующими ССЗ, с другой стороны, тяжесть ССЗ на течение ХОБЛ.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность опубликованных результатов подтверждается достаточным объемом исследовательского материала, использование в работе современных методов исследования, точной регистрацией первичной документации, качественной статистической обработкой полученных данных.

Результаты диссертации доложены на «XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции» в г. Москва, XXI Булатовских чтениях в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург.

Результаты работы внедрены в клиническую практику СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн».

Во время выполнения исследования опубликовано 5 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Личное участие автора в получении результатов

Личный вклад автора заключался в опросе и физикальном осмотре больных, сборе биологического материала (анализов крови), анализе полученных данных.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 96 листах компьютерного текста и состоит из введения, 4 глав (обзора научной литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 56 отечественных и 53 зарубежных источников. Работа содержит 5 таблиц и 8 рисунков.

ГЛАВА 1.

ОБЗОР НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Болезни сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем являются самыми распространенными в мире, они имеют общие факторы риска и патогенетические особенности развития и прогрессирования, оказывающие влияние на выбор тактики лечения [11,19,78,79].

По статистическим данным у 61,8% больных ХОБЛ определяется патология сердечно-сосудистой системы, а у 30-62% больных ХОБЛ старших возрастных групп выявляется ХСН [27,34].

В настоящее время ХОБЛ является глобальной проблемой, проявляется хроническим кашлем, отделением мокроты и одышкой. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время ХОБЛ является 4-й лидирующей причиной смерти в мире.

ХОБЛ является одной из частых патологий у лиц пожилого и старческого возраста, усугубляет старческую полиморбидность и приводит к нарушению качества жизни и к летальности. Одной из наиболее частой причин обращения за медицинской помощью является обострение ХОБЛ.

Одним из самых важных внешних факторов риска развития ХОБЛ является табакокурение. Несложно оценить негативную роль курения у больных пожилого и старческого возраста, имеющих большой стаж курения. Следующим по значению фактором риска заболевания ХОБЛ считается длительное воздействие профессиональных вредностей (пыль, дым, пары, запахи, химические соединения, различные ирританты). Следует учитывать и такие факторы риска ХОБЛ, как генетическая предрасположенность, респираторные инфекции в детстве, сочетанное воздействие внешних факторов, наличие сопутствующих заболеваний, прием различных медикаментозных препаратов и др. [19,53].

С возрастом бронхолегочная система приобретает разнообразные морфологические и функциональные изменения, обозначаемые термином «сенильное лег-

кое». Эти изменения являются значимыми в развитии и дальнейшем течении ХОБЛ и, возможно, обусловливают более частую манифестацию ХОБЛ в пожилом возрасте. Кроме того, особенности клинического течения и трудности диагностики, а также выбор методов лечения легочной патологии у пожилых определяются возрастными морфофункциональными изменениями бронхолегочной ткани [22,53].

Нарушение бронхиальной проводимости у больных ХОБЛ приводит к развитию эмфиземы легких, ремоделированию бронхов и сосудов легких в дальнейшем формированию легочной артериальной гипертензии, гипертрофии правого желудочка (ПЖ), снижению его систолической функции, в дальнейшем к дилатации ПЖ и развитию застоя крови в венозном русле большого круга кровообращения (изолированная правожелудочковая недостаточность) [47].

Сердечно-сосудистые заболевания также приводят к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая сопровождается ремоделированием левого желудочка.

В пожилом возрасте обострения ХОБЛ могут быть вызваны бронхолегочной инфекцией, экзогенными факторами окружающей среды. При этом признаки инфекционного поражения респираторной системы могут быть незначительными, а обострения ХОБЛ проявляются нарастанием одышки, тахикардией, правожелудочковой недостаточностью. Одышка может быть разной: от ощущения нехватки воздуха до тяжелой дыхательной недостаточности; возникать при небольших физических нагрузках. Необходимо дифференцировать ХОБЛ от заболеваний сердечно-сосудистой системы, учитывая, что при коморбидной патологии одышка может иметь смешанный характер, а боль в грудной клетке обусловливаться как приступом стенокардии, так и развитием легочного сердца [22].

У пожилых людей часто ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания сочетаются, что создает определенные сложности в правильности диагностики и определения тактики лечения пациента. По данным литературы ХОБЛ встречается у 20-32% пациентов с ХСН [61,64]. В России ХОБЛ стоит на третьем месте важных

причин развития ХСН (13% случаев), уступая только артериальной гипертензии (88%) и ишемической болезни сердца (59%) [26,32].

Взаимосвязь между ХОБЛ и ХСН не совсем ясна. Причиной частого сочетания ХСН и ХОБЛ может быть наличие общих факторов риска, таких как курение, пожилой возраст (возрастные морфофункциональные изменения органов дыхания и сердечно-сосудистой системы), малоподвижный образ жизни, неправильное питание, прием некоторых лекарственных средств. Обсуждая вопросы патогенеза ХСН у больных ХОБЛ, нельзя не упомянуть легочную гипертензию и декомпенсацию хронического легочного сердца. По данным ряда авторов, ХОБЛ в 30-50% случаев сопровождается развитием легочной гипертензии, которая утяжеляет прогноз и является одним из основных факторов, определяющих выживаемость больных с ХОБЛ [46,58,105]. При этом давление в легочной артерии у таких пациентов редко достигает высоких цифр (чаще всего в пределах 30-40 мм рт ст). В литературе описано понятие «хроническое полиморбидное сердце», к которому приводит параллельное воздействие легочной и артериальной гипертензии и ишемии миокарда (ИБС). Это особая форма ремоделирования, когда в ответ на перегрузку сопротивлением наряду с гипертрофией и дилатацией правых отделов сердца происходит гипертрофия и дилатация ЛЖ, нарушение ДДЛЖ и сердечного ритма [54].

Также необходимо упомянуть о легочной гиперинфляции и развитии эмфиземы легких, характерной для пациентов с ХОБЛ. Легочной гиперинфляции сопутствует повышенное внутригрудное давление, которое ограничивает венозный возврат крови и уменьшает сердечный выброс, что также приводит к формированию XCH [26].

Известно, что независимо от этиологии сердечной недостаточности, в основе ее формирования и прогрессирования лежит сложный процесс структурно-геометрического и функционального ремоделирования левых и правых отделов сердца, основную роль в развитие которого играет длительная гиперактивация нескольких нейроэндокринных систем, ведущими из которых являются симпатико-

адреналовая, ренин-ангиотензин-альдостероновая системы, а также активность воспалительного процесса в бронхах и легких, и дисфункция эндотелия [26].

Воспаление играет важную роль в патогенезе ХСН. Исследования показали, что у пациентов с повышенным уровнем СРБ и цитокинов чаще развивается ХСН, чем при наличии других известных факторов риска. В связи с этим в последние годы была предложена новая концепция прогрессирования ХСН, в которой говорится о системном воспалении при ХОБЛ как о предикторе неблагоприятного течения и высокого риска развития ССЗ. [24,26,61,65,88,93].

Известно, что при ХОБЛ развивается гипоксия с ее компенсаторными механизмами в виде эритроцитоза и тахикардии, которые способствуют повышению потребности миокарда в кислороде в условиях недостаточной оксигенации крови и ухудшения микроциркуляции. Длительная работа сердца в таких условиях приводит к миокардиодистрофии, сопровождающейся снижением сократительной функции миокарда. В ответ на гипоксию возможно продуцирование эндотелием сосудосуживающих веществ (ангиотензин-1, эндотелин-1), утолщение интимы за счет гипертрофии и гиперплазии эндотелия и субэндотелиальных слоев [26].

Показано, что наличие сигаретного дыма как фактора риска ХОБЛ, увеличивает риск развития ХСН на 50% [24].

В качестве маркера, помогающего оценить наличие и выраженность сердечной недостаточности, используется мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой предшественник натрийуретического пептида (NT-proBNP), который характеризуется большей чувствительностью [5,15,28,50,86].

В ходе многочисленных исследований нейрогормонов исследователи показали наибольшую клиническую значимость BNP как биомаркера XCH, который продуцируется клетками миокарда. Кардиомиоциты интенсивно вырабатывают BNP в ответ на увеличение напряжения стенок желудочков сердца, повышение внутрисердечного объема и давления. Секретируемый в кровь нейрогормон является антагонистом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышает натрийурез и диурез, вызывает у больного вазодилатацию, снижает пред- и постнагрузку на сердце, артериальное давление, подавляет синтез и высвобождение

эндотелина, тормозит рост гладкомышечных и эндотелиальных клеток сосудов, ингибирует пролиферацию кардиальных фибробластов [44,67,82]. Установлено, что продуцируемый миоцитами желудочков сердца препрогормон BNP после отщепления лидерного пептида поступает в секреторные гранулы в виде предшественника BNP (proBNP), содержащего 108 аминокислотных остатков. При его протеолитическом расщеплении образуется собственно нейрогормон BNP, состоящий из 32 аминокислот, и 76-членный N-концевой фрагмент молекулы proBNP (NT-proBNP), физиологическая активность у которого не обнаружена. Проведенные исследования показали, что использование неактивного пептида NT-proBNP в качестве биохимического маркера сердечной недостаточности имеет ряд преимуществ по сравнению с BNP. Во-первых, NT-proBNP циркулирует в крови в более высокой концентрации, чем BNP. Во-вторых, он с меньшей скоростью выводится из организма человека (период полу- выведения NT-proBNP из организма человека – 120 мин, BNP – около 22 мин). В-третьих, ферментативная деградация BNP продолжается и во взятом для анализа образце крови, что значительно усложняет его количественный анализ. Пептид NT-proBNP, в отличие от BNP, стабилен и сохраняется в неизменном виде в образце плазмы или сыворотки крови до трех суток при комнатной температуре, что позволяет проводить его количественный анализ надежно и точно [44,67,82].

Повышение уровня BNP и NT-ргоВNP положительно коррелирует со степенью XCH и выявляется даже при минимальных клинических симптомах. Также увеличение концентрации NT-ргоВNP наблюдается при асимптоматической левожелудочковой дисфункции, артериальной или лёгочной гипертензии, гипертрофии сердца, патологии клапанов сердца, аритмиях и остром коронарном синдроме. NT-ргоВNP — быстрый и информативный тест, полезный в клинической диагностике сердечной недостаточности в неясных случаях с неоднозначной клинической картиной. Отрицательная предсказательная ценность теста более 95% - то есть, нормальный уровень NT-ргоВNP с высокой вероятностью позволяет исключить сердечную недостаточность (например, в случаях одышки, обусловленной резким обострением ХОБЛ, или отеков, не связанных с ХСН) [14,20,37,45,50].

Существуют единичные работы, посвященные изучению роли NT-ргоВNР при ХОБЛ. Определение уровня натрийуретических пептидов облегчало диагностику причин одышки у больных с сочетанной патологией ХОБЛ и ХСН. Серийные измерения плазменных концентраций NT-ргоВNР позволили вовремя диагностировать острую дисфункцию ЛЖ во время неудачной отмены искусственной вентиляции легких у больных ХОБЛ. R.H.Tung et al (2006г) оценивали роль NT-ргоВNР у больных с одышкой, страдающих ХОБЛ. Значения NT-ргоВNР были более высокими при декомпенсации сердечной недостаточности (СН), чем при обострении ХОБЛ. Кроме того, при сочетании ХОБЛ и ХСН этот маркер определялся значительно выше, по сравнению с изолированной острой СН [8].

Концентрация NT-proBNP была значительно выше у больных ХОБЛ с легочной гипертензией и систолической дисфункцией ЛЖ [8].

В последние годы активно обсуждается роль эндотелиальной дисфункции в формировании ХСН, вторичной легочной гипертензии, при этом важное значение в развитии ХСН придается эндотелину [13,91].

Эндотелин – это пептид, который состоит из 21 аминокислоты, играет ключевую роль в гомеостазе кровеносных сосудов и является одним из самых мощных из известных сосудосуживающих агентов.

Конечный эффект эндотелина зависит от его уровня в крови. При низкой концентрации больше проявляется его сосудорасширяющий эффект благодаря связыванию с ET_B рецепторами на эндотелии. Однако, при более высокой концентрации он начинает связываться преимущественно с ET_A рецепторами на клетках и проявляет свою основную активность, вызывая вазоспазм. В норме существует баланс между сосудосуживающими (эндотелин, кальцитонин и др.) и сосудорасширяющими (NO, простациклин и др.) агентами. Такой баланс поддерживает и регулирует артериальное давление. Известно, что избыточное образование эндотелина может способствовать развитию легочной гипертензии [15,36,47].

В норме уровень эндотелина-1 в плазме крови человека составляет 0,1–1 фмоль/мл или не определяется вовсе. 75–80 % высвобожденного эндотелием эндотелина-1 обнаруживают в гладкомышечных клетках сосудов. Период полурас-

пада эндотелина-1 в плазме крови составляет 4–7 мин, 80–90 % его инактивируется уже во время первого прохождения через сосуды легких.

Основными активаторами синтеза эндотелина-1 в организме являются гипоксия, ишемия, острый стресс. К ингибиторам синтеза эндотелина-1 и эндотелина-2 относят натрийуретические пептиды.

В экспериментальных условиях эндотелин-1 продемонстрировал выраженное позитивное инотропное влияние на изолированную ткань миокарда. Эндотелин-1 способен оказывать антинатрийуретический эффект, который реализуется вследствие спазма артерий клубочка почки, а также оказывает непосредственное констрикторное влияние на стенку артерий и вен. Также эндотелин-1 принимает непосредственное участие в аутопаракринном контроле секреции альдостерона, адреномедулина и вазопрессина и может индуцировать временную вазодилатацию, связанную с повышением высвобождения NO из эндотелиальных клеток. Этот процесс опосредуется рецепторами эндотелина типа В и возможен только при сохраненной функции эндотелия [36,47].

Существует ряд работ, в которых выявлено повышение уровня эндотелина-1 в плазме при ХСН. Ранее было установлено, что при СН, развивающейся вследствие кардиомиопатии или других причин, продукция эндотелина-1 в миокарде значительно превышала нормальный уровень. При этом концентрация эндотелина-1 в плазме положительно коррелировала с функциональным классом (ФК) сердечной недостаточности. Отмечено, что количество рецепторов к эндотелину возрастает у больных с дисфункцией ЛЖ, которая развивается вследствие острой ишемии, в сравнении с больными с дилатационной кардиомиопатией [10,33,56].

Существуют научные работы, в которых с помощью клинических исследований и в эксперименте доказали, что неоднородность повышения локальной продукции эндотелина-1, на примере застойной ХСН, подтверждает способность эндотелина-1 оказывать аутопаракринное влияние на миокард. Интересно, что в предсердиях и ПЖ концентрация эндотелина-1оказалась в пределах нормальных значений, тогда как существенное повышение пула гормона было зарегистрировано в миокарде ЛЖ. Повышение миокардиального пула эндотелина-1 способ-

ствует формированию дисфункции ЛЖ с вовлечением Ca^{2+} -зависимых механизмов. Существует негативная связь между тканевым содержанием эндотелина-1 и степенью ретенции Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум кардиомиоцитов.

Таким образом, результаты многих исследований свидетельствуют о тесной положительной связи между выраженностью дисфункции ЛЖ, с одной стороны, и активностью тканевой и плазменной составляющей эндотелиновой системы – с другой [60,62,63,69,81].

Формированию ХСН сопутствует развитие гипертрофии миокарда, и эндотелин, обладая митогенной активностью, стимулирует клеточную пролиферацию миоцитов. Биохимические механизмы этих процессов предполагают экспрессию генов, участвующих в биосинтезе эндотелина-1, и вовлечение других систем пептидных регуляторов [60,62,63,69,81].

Выделяются, по крайней мере, несколько механизмов, посредством которых эндотелин-1 ухудшает течение СН. Известно, что эндотелин-1 оказывает токсическое действие на миокард и приводит к развитию и прогрессированию СН. Эндотелин-1 может потенцировать митотические влияния других факторов на миокард, а также провоцировать развитие желудочковых аритмий, вызывать эксцентрическую гипертрофию ЛЖ [17].

Таким образом, на сегодняшний день эндотелины считаются одним из важнейших факторов, обеспечивающих нормальное функционирование сердечнососудистой системы, влияющих на развитие и прогрессирование ряда ее тяжелых заболеваний. Дальнейшее накопление клинических и экспериментальных данных позволит уточнить их физиологическую и патологическую роль [17].

Также уровень эндотелина-1 может иметь прогностическое значение для выявления риска сердечно - сосудистых событий у больных XOБЛ [15].

Часто в клинической практике встречаются пациенты с сохраненной систолической функцией левого желудочка (сохраненной фракцией выброса) и клиническими признаками ХСН. Поэтому у таких пациентов необходимо определять наличие и тип диастолической дисфункции левого желудочка.

Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) — это нарушение нормального процесса заполнения желудочка кровью во время периода расслабления сердца (диастолы). Этот вид патологии, как правило, развивается в пожилом возрасте, чаще у женщин.

Изучение нарушений диастолы сердца является актуальной и важной задачей, так как дисфункция диастолы левого желудочка является предшественником формирования левожелудочковой сердечной недостаточности с развитием сердечной астмы или отека легких. Нарушение диастолической функции позволяет делать достоверные прогнозы: увеличение индекса Ve/Va > 2,0 м/с ассоциируется с повышенным риском смерти больных с XCH.

В основе возникновения ДДЛЖ лежат две причины:

- . нарушение активного расслабления миокарда желудочка, что связано с повреждением энергоемкого процесса диастолического транспорта Ca2+
- . ухудшение податливости стенок ЛЖ, которое обусловлено изменением механических свойств кардиомиоцитов, состоянием соединительно-тканной стромы (фиброз), перикарда, а также изменением геометрии желудочка.

У пациентов с диастолической дисфункцией развивается диастолическая XCH — это сердечная недостаточность с сохраненной или незначительно сниженной сократительной функцией ЛЖ, но с выраженным нарушением его диастолического расслабления и наполнения, которая сопровождается ростом конечнодиастолического давления в желудочке, застоем в малом круге кровообращения и другими признаками XCH.

Чаще в качестве причин выступает совокупность нескольких факторов:

- пожилой возраст;
- артериальная гипертензия;
- избыточный вес;
- хронические патологии сердца: аритмии или другие нарушения ритма, фиброз миокарда, аортальный стеноз;
 - острые нарушения сердечной деятельности, например инфаркт.

ДДЛЖ примерно в 45% случаев протекает бессимптомно длительное время, особенно при гипертрофическом и псевдонормальном типе патологии. Со временем и при самом тяжелом, рестриктивном, типе характерны следующие проявления:

- 1. Одышка. Появляется сначала только при интенсивной физической активности, позже в покое.
- 2. Слабость, быстрая утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам.
- 3. Нарушение сердечного ритма, чаще его учащение либо мерцательная аритмия.
 - 4. Нехватка воздуха, сдавление в области груди.
 - 5. Кашель, усиливающийся в лежачем положении.
 - 6. Отеки лодыжек [12,25,31,48]

Диагностика ДДЛЖ основана на оценке характера трансмитрального диастолического потока крови, определяемого с помощью эхокардиографии в импульсном допплеровском режиме. Исследование проводят из верхушечной позиции четырехкамерного сердца, причем ультразвуковой луч направлен строго параллельно потоку крови. У пациентов с фибрилляцией предсердий определить диастолическую функцию невозможно из-за отсутствия Va при ЭХО-КГ.

Существует несколько типов развития этого нарушения у пациентов:

- . I Гипертрофический тип, или нарушение кровенаполнения по 1 типу (E/A менее 0,75 м/c). Часто встречается у пациентов на ранних стадиях развития гипертонической болезни. Известно, что гипертрофия миокарда один из ранних симптомов этого заболевания. Поэтому именно этот тип можно назвать «замедленным расслаблением».
- . II Псевдонормальный тип (E/A от 0,75 до 1,5 м/c). Присутствует у пациентов с более выраженными нарушениями. Расслабление левого желудочка еще сильнее замедляется. Давление в левом предсердии немного повышается, поскольку желудочек не вмещает всей крови.
- . III Рестриктивный тип (Е/А более 1,5 м/с). Является самым тяжелым и прогностически неблагоприятным видом диастолической дисфункции. В отличие от

1 типа, он является свидетельством тяжелых нарушений гемодинамики с высоким риском возникновения смерти. Именно рестриктивный вид диастолической дисфункции, протекающий тяжело, является одним из показаний к трансплантации сердца [43,55,56].

Основными группами препаратов, применяемых для лечения, являются:

. Адреноблокаторы – урежают сердечный ритм, уменьшают артериальное давление, способствуют улучшению процессов питания клеток миокарда.

. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) либо антагонисты ангиотензиновых рецепторов (сартаны) — два класса препаратов, обладающих сходными эффектами: положительное влияние на ремоделирование миокарда, улучшение его эластичности, снижение артериального давления, уменьшение преднагрузки. Обладают доказанным положительным воздействием на прогноз, продолжительность жизни и улучшение её качества у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

. Диуретики — за счёт выведения лишней жидкости, уменьшают проявления одышки, в комбинации с препаратами других антигипертензивных классов способствуют более эффективному контролю над артериальным давлением. Назначаются в малых дозах, так как могут привести к значительному снижению ударного объёма.

. Нитраты относятся к дополнительной группе препаратов, их назначение возможно при наличии признаков ишемии миокарда, доказанных инструментально [25].

В связи с вышесказанным возникают проблемы в лечении больных ХОБЛ в сочетании с ХСН [66,70,87,94,95,97,101].

Лечение больных ХОБЛ в стадии ремиссии необходимо для контроля симптомов заболевания, профилактики и сокращения частоты и тяжести обострений, улучшения общего состояния и повышения толерантности к физической нагрузке, улучшения качества жизни. Тактика ведения пациентов с ХОБЛ в ремиссии характеризуется ступенчатым увеличением объема терапии, зависящим от тяжести заболевания.

В настоящее время ведущее место в комплексной терапии больных ХОБЛ занимают бронхолитические препараты. Предпочтение отдается ингаляционной терапии (уровень доказательности А). Ингаляционный путь введения препарата обеспечивает непосредственное проникновение лекарственного средства в дыхательные пути и, таким образом, способствует более эффективному медикаментозному воздействию. Кроме этого, ингаляционный путь введения снижает потенциальный риск развития побочных системных эффектов [19]. М-холинолитики и бета2-агонисты используются в основном с помощью дозированных аэрозольных или порошковых ингаляторов.

У больных с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ, а также пожилых пациентов и больных с когнитивными нарушениями бронходилатационная терапия осуществляется специальными растворами через небулайзер.

При легком течении ХОБЛ применяются бронходилататоры короткого действия, «по требованию». При среднетяжелом, тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания отдаю предпочтение длительному и регулярному лечению бронхолитиками, что уменьшает прогрессирование бронхиальной обструкции (уровень доказательности А). Наиболее эффективна комбинация бронхолитиков с различным механизмом действия, что способствует усилению бронхолитического эффекта и снижению риска побочных эффектов в сравнении с повышением дозы одного из препаратов (уровень доказательности А) [19].

м-Холинолитики занимают одно из важных мест среди бронходилататоров, что прежде всего обусловлено ролью парасимпатической (холинергической) вегетативной нервной системы в развитии обратимого компонента бронхиальной обструкции. Назначение антихолинергических препаратов (АХП) возможно при любой степени тяжести ХОБЛ. Наиболее известным из АХП короткого действия является ипратропия бромид, обычно назначаемый по 40 мкг (2 дозы) 4 раза в день (уровень доказательности В). У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями возможно широкое применение ипратропия бромида, так как в связи с незначительной абсорбцией через слизистую оболочку бронхов, он практически не вызывает системных побочных эффектов [19].

Отличительной особенностью бета₂-агонистов короткого действия (сальбутамол, фенотерол) является быстрая бронходилатация, больные в течение нескольких минут ощущают улучшение дыхания и в терапии «по требованию» (при легком течении ХОБЛ — І стадия) нередко отдают им предпочтение. Однако, бета₂-агонисты короткого действия необходимо с осторожностью применять у пожилых больных при сопутствующей патологии сердца (при ИБС и артериальной гипертензии), т.к. они, особенно в сочетании с диуретиками, могут вызывать транзиторную гипокалиемию, и вызывать нарушение сердечного ритма [19,53].

Регулярное лечение бронхолитиками длительного действия (тиотропия бромид, салметерол, формотерол) рекомендуется при среднетяжелом, тяжелом и крайне тяжелом течении ХОБЛ (уровень доказательности А). Эти препараты более эффективные и удобные в применении, чем бронхолитики короткого действия, но лечение ими более дорогое (уровень доказательности А) [19,73,103,99].

Так же опубликованы положительные результаты использования в составе комплексной терапии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприла или лизиноприла в сочетании с высокоселективным β2-адреномиметиком пролонгированного действия салметеролом (серевентом) по 50 мкг 2 раза в день у пациентов с ХОБЛ с компенсированным и декомпенсированным хроническим легочным сердцем [19,53].

Как известно, в лечении ХСН основными препаратами являются: ИАПФ (сартаны при непереносимости ИАПФ), бета-блокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики [28,50,98,106,108,109].

ИАПФ уменьшают эндотелиальную дисфункцию, замедляют ремоделирование ПЖ и ЛЖ, улучшают качество жизни. Ингибиторы альдостерона и диуретики бесспорно показаны больным для лечения явлений ХСН любой этиологии. Использование бета-блокаторов особенно при сочетании ХОБЛ и ХСН оставалось спорным до последнего времени [8,30,76].

В последние годы бета-блокаторы входят во многие стандарты лечения различных ССЗ. Доказано, что применение бета-блокаторов для лечения пациентов с артериальной гипертензией, ИБС (стенокардией, инфарктом миокарда), сердеч-

ной недостаточностью, тахиаритмиями снижается риск и частота сердечно-сосудистых осложнений, улучшается прогноз и качество жизни пациентов. Но в реальной клинической практике к врачам за медицинской помощью обращаются комордибные пациенты, имеющие большое количество сопутствующих заболеваний, которые могут являться абсолютными или относительными противопоказаниями к назначению бета-блокаторов.

Показано, что при назначении бета-блокаторов пациентам с ХОБЛ, с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе, снижается риск смертности этих больных на 40% (по сравнению с аналогичной группой пациентов, которым бетаблокаторы из-за хронической бронхообструкции не были назначены) [28].

Очевидно, что использование бета-блокаторов у больных с бронхообструктивными заболеваниями должно быть ограничено из-за неблагоприятного влияния на параметры функции внешнего дыхания (ФВД). Если пациент, наряду с артериальной гипертензией и/или ИБС, страдает ХОБЛ, назначение бета-блокаторов может усилить бронхиальную обструкцию, что связано с блокадой бета2-рецепторов бронхов. Однако появление селективных бета-1 адреноблокаторов позволило рекомендовать их использование у больных ХОБЛ в сочетании с ХСН. Селективные бета-блокаторы, в отличие от неселективных, не оказывают клинически значимого влияния на параметры ФВД. Именно селективность к бета1-адренорецепторам определяет низкую частоту побочных эффектов препаратов этой группы. К селективным бета-блокаторам относятся: бисопролол, карведилол, небивалол, метопролола сукцинат. Однако даже среди селективных бета-блокаторов имеются различия [28].

Так, по данным исследования через 8 недель лечения высокоселективным бета-блокатором бисопрололом не изменялось сопротивление дыхательных путей у больных с хроническим обструктивным бронхитом и/или бронхиальной астмой, в отличие от атенолола и метопролола, которые обладают меньшей кардиоселективностью [13]. У пациентов со стенокардией и сопутствующей ХОБЛ через 4 часа после приема бисопролола (20 мг) или атенолола (100 мг) обнаружено, что на фоне приема указанной дозы атенолола увеличилось сопротивление дыхательных

путей, в то время как на фоне приема 20 мг бисопролола и плацебо сопротивление дыхательных путей не менялись. Кроме того, даже через 24 часа после приема препаратов сопротивление дыхательных путей было достоверно большим в группе атенолола по сравнению с группами бисопролола и плацебо [28,48,52].

Следовательно, назначение высокоселективного бета-блокатора бисопролола больным с ССЗ и сопутствующей ХОБЛ не оказало отрицательного влияния на бронхиальную проходимость, тогда как менее селективные атенолол и метопролола тартрат ухудшили проходимость дыхательных путей у данных пациентов [28,48,52].

Также известно, что при наличии ХОБЛ у больных с ХСН повышается частота развития фибрилляции предсердий, возрастает ФК стенокардии напряжения, повышается риск госпитализаций по всем причинам и увеличивается уровень ФК ХСН вследствие недооценки вклада бронхо-легочной патологии в одышку. Терапия бета-блокаторами, по данным различных авторов, улучшает клинический статус (ФК ХСН, интенсивность одышки) больных ХСН вне зависимости от наличия сопутствующей ХОБЛ, не приводит к ухудшению течения ХОБЛ и нарастанию бронхообструктивного синдрома у большинства больных. Отказ от применения бета-блокаторов не позволяет контролировать тяжесть ХСН и частоту госпитализаций. Применение селективных бета-блокаторов бисопролола и небиволола способствует стабильному течению бронхообструктивного синдрома, сопровождается снижением частоты обострений ХОБЛ и имеет по этим показателям преимущество по сравнению с применением неселективного бета-блокатора карведилола у данных больных. В ряде исследований за тяжести бронхообструктивного синдрома на фоне терапии бета-блокаторами отвечали: снижение уровня ОФВ1, большая интенсивность курения (пачек/лет) и отсутствие регулярной бронходилатационной терапии М-холинолитиками [28,48,52].

Таким образом, проблема взаимовлияния и взаимного отягощения ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний является актуальной. Имеется ряд работ о вза-имовлиянии ХОБЛ и ИБС, гипертонической болезни, однако их взаимодействие мало изучено, особенно у пожилых людей. Известно, что NT-proBNP может по-

мочь в диагностике XCH у пациентов CC3 и XOБЛ, в связи с чем остается актуальным изучение его значений у пожилых пациентов. Также является актуальным вопрос о роли эндотелина-1 в развитии XCH у пожилых людей с XOБЛ.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования. Характеристика групп наблюдения

Всего обследовано 88 пациентов, которые были распределены на три группы.

Первую группу составили 48 больных ХОБЛ в сочетании с сердечнососудистыми заболеваниями (ССЗ) (ИБС, гипертоническая болезнь) с клиническими проявлениями СН (одышка, застой в малом круге кровообращения, гидроторакс по данным рентгенографии органов грудной полости, отеки нижних конечностей, асцит, гепатомегалия, высокий функциональный класс), в возрасте старше 60 лет.

Среди 48 исследуемых было 32 мужчины и 16 женщин (67% и 33% соответственно). Средний возраст составил 83,0±0,9 лет. 3 функциональный класс ХСН определялся у 56% пациентов, 4 функциональный класс ХСН был установлен у 44% (по NYHA). У всех исследуемых имела место гипертоническая болезнь и та или иная форма ИБС: стенокардия напряжения была выявлена у 54,2%, постоянная форма фибрилляции предсердий — у 27,1%, пароксизмы фибрилляции предсердий — у 18,8%, инфаркт миокарда в анамнезе — у 45,8%. Сахарным диабетом страдали 14,6% пациентов этой группы. Средний индекс курения составил 27,74±3,56 пачка/лет. 15,2% исследуемых имели производственную вредность в прошлом.

Во вторую группу вошли 20 больных ХОБЛ в сочетании с ССЗ (ИБС, гипертоническая болезнь) без клинических проявлений сердечной недостаточности (отсутствие отеков нижних конечностей, застоя в малом круге кровообращения, низкий функциональный класс ХСН), в возрасте старше 60 лет. В ней оказались 13 мужчин и 7 женщин (65% и 35% соответственно). Средний возраст составил 78,9±1,4 лет. Одышка была обусловлена ХОБЛ. Все пациенты страдали гипертонической болезнью, 70% описывали клиническую картину стенокардии напряжения, у половины больных в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда, 15%

страдали постоянной формой фибрилляции предсердий и у 10% были зафиксированы пароксизмы фибрилляции предсердий. 35% пациентов страдали сахарным диабетом 2 типа. Средний индекс курения составил 26,65±5,21 пачка/лет. 38.5% исследуемых имели производственную вредность в прошлом.

В третью группу (сравнения) вошли 20 больных ХОБЛ в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, гипертоническая болезнь) с явлениями сердечной недостаточности (одышка, застой в малом круге кровообращения, гидроторакс по рентгенографии органов грудной полости, отеки нижних конечностей, асцит, гепатомегалия), более молодого возраста (менее 60 лет).

Среди 20 исследуемых 3 группы было 18 мужчин и 2 женщины (90% и 10% соответственно). Средний возраст составил 56,9±0,8 лет. 2 функциональный класс (ФК) ХСН определялся у 45% пациентов, 3 ФК ХСН у 45% и 4 ФК ХСН у 10% пациентов (по NYHA). Все пациенты страдали гипертонической болезнью, 65% описывали клиническую картину стенокардии напряжения, у 55% в анамнезе имел место перенесенный ранее инфаркт миокарда, у 15% пациентов определялась постоянная форма фибрилляции предсердий, у 10% - пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, у 10% - пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Сахарным диабетом страдали 20%. Средний индекс курения — 38,65±3,86 пачка/лет. Половина пациентов имели производственную вредность в прошлом. Краткая характеристика групп исследуемых отображена в таблице 1.

Из таблицы 1 следует, что пациенты 1 и 2 группы относились к старческому возрасту, пациенты 3 группы были более молодого возраста (моложе 60 лет). По гендерному составу превалировали мужчины, что являлось закономерным, т.к. чаще всего ХОБЛ страдают мужчины. Среди пациентов с клиническими проявлениями ХСН, у пациентов 1 группы превалировали 3 и 4 ФК ХСН (56% и 44% соответственно), а у больных 3 группы чаще выявлялся 2 и 3 ФК ХСН по 45%, и только у 10% был 4 ФК ХСН. Все пациенты в исследовании страдали гипертонической болезнью. Стенокардия напряжения примерно с одинаковой частотой отмечалась у пациентов 2 и 3 группы (70% и 65% соответственно), но несколько реже отмечалась у больных 1 группы. Точно также обращает на себя внимание

некоторое превалирование встречаемости инфаркта миокарда у больных 2 и 3 группы (50% и 55% соответственно). Постоянная и пароксизмальная форма фибрилляции предсердий чаще регистрировалась у пациентов 1 группы (27,1% и 18,8% соответственно), сахарным диабетом чаще страдали пациенты 2 группы (35%).

Таблица 1. Частота встречаемости нозологий у исследуемых пациентов

	1 группа	2 группа	3 группа
Средний возраст, лет	83	78,9	56,9
Мужчины, %	67	65	90
Женщины,%	33	35	10
Клинические проявления ХСН	+	-	+
2 ФК ХСН	-	-	45
3 ФК ХСН	56	-	45
4 ФК ХСН	44	-	10
Гипертоническая болезнь, %	100	100	100
Стенокардия напряжения, %	54,2	70	65
Инфаркт миокарда в анамнезе	45,8	50	55
Постоянная форма фибрилляции предсердий	27,1	15	15
Пароксизмы фибрилляции предсердий	18,8	10	10
Сахарный диабет, 2 типа	14,6	35	20

2.2. Критерии включения и исключения

2.2.1. Критерии включения

- 1. Хроническая обструктивная болезнь легких разных степеней.
- 2. Сердечно-сосудистые заболевания
- 3. Подписанное ими информированное согласие

2.2.2. Критерии исключения

- 1. Фаза обострения ХОБЛ
- 2. Внебольничная пневмония
- 3. Наличие бронхиальной астмы, перекрестного синдрома overlap-синдрома

2.2.3. Характеристика групп пациентов

Было обследовано 88 пациентов, страдающих ХОБЛ с явлениями ХСН и без. Среди них женщин - 25, мужчин - 63, в возрасте от 50 до 94 лет.

Гендерный состав исследуемых:

В первой группе: 32 мужчины и 16 женщин (66% и 34% соответственно)

Во второй группе: 13 мужчин и 7 женщин (65% и 35% соответственно)

В третьей группе: 18 мужчин и 2 женщины (90% и 10% соответственно).

В рамках исследования использовались следующие методические подходы:

- . Клинико-лабораторный
- . Инструментальный
- . Статистическая обработка данных

2.2.4. Клинико-лабораторный раздел

В ходе исследования проводился подробный клинический осмотр пациентов. Все параметры заносились в сводную таблицу: ФИО, возраст, пол, дата рождения, диагноз, номер истории болезни, наличие вредности на производстве, стаж (индекс) курения, наличие отеков нижних конечностей, цианоза.

Биохимический анализ крови пациентов проводился в Госпитале для ветеранов войн, следующие показатели были включены в исследование: креатинин, мочевина, глюкоза, холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды, СРБ, фибриноген.

У каждого пациента забиралась пробирка крови для клинического (с фиолетовой крышкой) и биохимического анализа (с красно-коричневой крышкой), с

помощью центрифугирования полученная сыворотка из пробирки для биохимического анализа крови помещалась пипетками в пробирки Эппендорфа и замораживалась при температуре -24 градуса С. С помощью иммуноферментного анализа получены уровни NT-proBNP и эндотелина-1 на базе лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра Молекулярной медицины ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Использовались иммуноферментный

набор для количественного определения эндотелина (1-21) человека в сыворотке (Кат. № 442-0052) (BIOMEDICA) и иммуноферментный набор для количественного определения NT-proBNP в человеческой сыворотке или ЭДТА плазме (Кат. №442-1204) (BIOMEDICA).

2.2.5. Инструментальные методы.

Всем пациентам в исследовании проводилась ЭХО-КГ. Использовались следующие показатели: размеры полостей правого (ПП) и левого предсердий, правого и левого желудочков (ПЖ и ЛЖ соответственно), давления в легочной артерии (ДЛА), ФВ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, измерение трансмитрального кровотока (скорость раннего наполнения — Ve, скорость позднего наполнения — Va, скорость кровотока в систолу левого предсердия — А (см), интеграл линейной скорости кровотока раннего диастолического наполнения — Е (см). Рассчитывались индексы Ve/Va (E/A).

Также обязательным в обследовании являлось исследование функции внешнего дыхания с оценкой параметров: ОФВ1, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, индекса Тиффно и пиковой объемной скорости выдоха (ПОС).

2.2.6. Методы статистической обработки результатов исследования

- Методы традиционного статистического анализа данных: выборочные значения показателя $X_{j,}$ среднее (среднее арифметическое) значение показателя $X_{j,}$ дисперсия и средне-квадратическое отклонение (сигма) для показателя $X_{j,}$ ошибка

среднего, коэффициент корреляции, t — критерий Стьюдента для оценки достоверности различий средних значений \overline{X}_j и \overline{X}_k для двух показателей X_j и X_k при числе степеней свободы v и доверительной вероятности p (или уровня значимости 1-p).

- Метод статусметрии был использован для количественного анализа межгрупповых различий объектов по комплексу признаков

Для построения математических моделей межгрупповых различий был использован метод статусметрии, который позволил проанализировать не только отдельные показатели, но и состояния объекта в целом, по всему комплексу изученных показателей, и был нацелен на характеристику групп пациентов с большим количеством признаков [40,42,42].

Моделирование заключается в создании моделей, обеспечении подобия (адекватности) оригинала и модели, аналитическом или графическом представлении модели, математическом анализе роли факторов, оптимизации объекта, управлении объектом.

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1.0. Данные лабораторных и инструментальных методов обследования.

Краткая характеристика обследования пациентов приведена в таблице 2. Таблица 2. Данные лабораторного и инструментального исследований пациентов

	1 группа	2 группа	3 группа
ОФВ1, %	41,69	41,05	47,45
Индекс Тиффно, %	57,93	56,83	61,61
ЖЕЛ, л	1,62	1,65	2,5
ФВ, %	54,8	61	53
ЛЖсис, мм	32,02	29,25	37,45
ЛЖдиас, мм	45,6	43,65	52,3
КСО ЛЖ, мл	47,37	30,53	65,06
КДО ЛЖ, мл	97,95	76,42	132,56
ПЖ, мм	36,85	34,35	38,45
ПП, мм	42,31	39,1	43,8
ДЛА, мм рт ст	39,96	35,4	32,95
Частота встречаемости I типа ДДЛЖ, %	37	56	31
Частота встречаемости II типа ДДЛЖ, %	56	38	46
Частота встречаемости III типа ДДЛЖ, %	7	6	15
ЛПНП, ммоль/л	2,59±0,37	2,94±0,23	3,84±0,16

Продолжение таблицы 2.

СРБ, мг/л	14,50±4,55	7,10±1,55	2,74±0,00
NT-proBNP, нг/мл	469,81	179,84	150,92
Эндотелин-1, фмоль/л	2,78	2,48	1,63
Индекс курения, пачка/лет	27,74±3,56	26,65±5,21	38,65±3,86

По данным таблицы 2 следует, что все пациенты в исследовании страдали ХОБЛ, что подтвердил индекс Тиффно менее 70%, средний показатель ОФВ1 для всех группы пациентов указывал на наличие тяжелой степени ХОБЛ (диапазон от 30 до 50%). ЖЕЛ снижена у пациентов 1 и 2 групп, сохранена у пациентов 3 группы, вероятно, в связи с более тяжелым и длительным течением ХОБЛ у пациентов 1 и 2 групп и старшим возрастом больных в этих группах. Показатели размеров ЛЖ с систолу и диастолу, а также КДО и КСО оказались выше у пациентов 3 группы, это объяснялось тем, что у пациентов 3 группы чаще встречались инфаркты миокарда в анамнезе. Размеры полостей ПЖ и ПП у пациентов 3 группы оказались увеличенными по сравнению с другими группами, хотя они страдали легкой и средней степенью ХОБЛ в большинстве, у данных пациентов выявлен самый низкий средний показатель ДЛА в исследовании, и самый большой индекс курения. Т.е. у пациентов 3 группы имело место расширение всех полостей сердца, что явилось следствием выраженной сердечно-сосудистой патологии (у 55% больных имел место инфаркт миокарда, 65% описывали стенокардию напряжения, у 25% пациентов регистрировались нарушения ритма сердца), что проявилось клиническими признаками смешанной ХСН. 46% пациентов из 3 группы имели 2 тип ДДЛЖ и 15% пациентов имели 3 тип ДДЛЖ, при данных типах ДДЛЖ определяется высокий уровень давления в левом предсердии, что влечет за собой гипертензию и застой в малом круге кровообращения, вероятно, расширение правых камер сердца у этих больных обусловлено компенсацией на изменения левых отделов сердца. Самый высокий уровень ДЛА выявлен у пациентов 1 группы, что вызвано, можно предположить, более тяжелым и длительным течение ХОБЛ (пациенты чаще всего страдали крайне тяжелой степенью ХОБЛ). Чаще всего І тип ДДЛЖ, нарушение релаксации ЛЖ, встречался у пациентов 2 группы, для которого свойственно бессимптомное течение. ІІ тип ДДЛЖ, псевдонормальный, более тяжелые изменения миокарда ЛЖ, чаще выявлялся у пациентов 1 и 3 группы, с клиническими проявлениями ХСН. Самый опасный (частые жизни угрожающие нарушения ритма) и тяжелый ІІІ тип ДДЛЖ чаще встречался у пациентов 3 группы, что объяснялось более частыми инфарктами миокарда в анамнезе. Более высокий уровень ЛПНП выявлен у пациентов 3 группы, можно предположить, что у пациентов 3 группы был более выраженный атеросклеротический процесс и, как следствие, более частые инфаркты миокарда в анамнезе. Уровень СРБ был более высоким у пациентов 1 группы, что позволяет предположить, что у данных пациентов сохранялась активность воспалительного процесса в бронхах, была более тяжелая степень ХОБЛ и недостаточно адекватная комплексная терапия XOБЛ. Повышенный уровень NT-proBNP выявлен у пациентов всех групп, что подтвердило его роль как маркера ХСН. У пациентов без клинических признаков XCH NT-proBNP также оказался выше нормы, что свидетельствовало о наличии скрытой ХСН, наличии ДДЛЖ. У пациентов более молодого возраста (менее 60 лет) уровень NT-proBNP оказался относительно более низким, что, вероятно, обусловлено менее длительным течением коморбидной патологии и менее тяжелым течением ХОБЛ.

Средний уровень эндотелина-1 у пациентов всех групп в исследовании был выше нормы, что подтверждает наличие эндотелиальной дисфункции и свидетельствует о ее роли в развитии ХСН. Повышенный уровень эндотелина-1 у пациентов 2 группы свидетельствовал о наличии скрытой, компенсированной ХСН. Уровень эндотелина-1 оказался выше у пациентов 2 группы, чем у пациентов 3 группы, что, вероятно, обусловлено более длительным течением коморбидной патологии и более тяжелым течением ХОБЛ. У пациентов 1 и 2 группы, старческого возраста индекс курения оказался ниже, чем у более молодых пациентов, повидимому это вызвано тем, что пациенты старческого возраста курили ранее и бросили.

3.1.1. Данные лабораторных и инструментальных методов исследования у пациентов 1 группы.

По данным клинического анализа крови у 4% пациентов 1 группы была выявлена гипохромная анемия средней тяжести, у 21% пациентов – гипохромная анемия легкой степени тяжести, что позволяет думать, что не всегда у пациентов пожилого возраста с ХОБЛ отмечается эритроцитоз. У пациентов данной группы снижение гемоглобина может быть связано со старческой анемией, или скрытой онкопатологией [19]. Лейкоцитоза не было выявлено. В биохимическом анализе крови у пациентов данной группы: определялся повышенный средний уровень СРБ - 14,50±4,55 (что подтверждает наличие активного воспалительного процесса), фибриногена - 501,25±28,80 г/дл, мочевины - 9,95±1,04 ммоль/л, ЛПНП - 2,59±0,37 ммоль/л, что позволяет думать о повышенном риске атеросклероза.

По данным ЭХО-КГ: Средняя ФВ 54,79±1,69%. У 71% исследуемых (34 больных) выявлена сохраненная фракция выброса (ФВ 50% и более), у 16,5% (8 больных) – промежуточная (ФВ 40-49%) и у 12,5% (6 больных) – низкая фракция выброса (ФВ менее 40%). Выявлена расширенная полость левого предсердия, средний показатель составил 42,00±0,76 мм. 37% пациентов 1 группы имели ДДЛЖ по І типу (гипертрофический, Е/А менее было 0,75 м/с), у 56% пациентов определялся ІІ тип ДДЛЖ (псевдонормальный, Е/А было от 0,75 до 1,5 м/с), и у 7% пациентов был выявлен ІІІ тип (рестриктивный, Е/А было более 1,5 м/с). Гипертрофия ПЖ была выявлена у 48% пациентов 1 группы. Средние показатели полостей ПЖ и ПП оказались в пределах нормы и составили 36,85 мм и 42,31 мм соответственно. Однако, у 8,3% пациентов размер ПЖ и у 23% пациентов размер ПП оказались выше нормы. Уровень ДЛА составил 39,96±2,03 мм рт ст, что соответствовало І степени легочной гипертензии.

По данным ФВД: В 1 группе 27% исследуемых страдали ХОБЛ средней степени (Глобальная инициатива по ХОБЛ (GOLD) 2), 50% страдали тяжелой ХОБЛ (GOLD 3), 23% - крайне тяжелой ХОБЛ (GOLD 4). Средний показатель ОФВ1 составил - 41,69%, индекс Тиффно - 57,93 \pm 1,66%, ЖЕЛ - 1,62 \pm 0,08 л, ФЖЕЛ - 1,56 \pm 0,10 л.

Средний уровень NT-proBNP у данной группы определялся значительно выше нормы, составил 469.81 ± 87.37 пг/мл, уровень эндотелина -1 также был выше нормы - 2.78 ± 0.75 фмоль/л.

Таким образом, данная группа исследуемых представлена больными старческого возраста, страдающими ХОБЛ различной степени тяжести, с клиническими признаками ХСН, в основном 2Б стадии по Василенко-Стражеско, с наличием легочной гипертензии, с повышенным уровнем NT-рго-ВNР и эндотелина-1, с премущественно II типом ДДЛЖ, что говорит о наличии выраженной ХСН у пациентов данной группы, которая подтверждается наличием клинических признаков ХСН (одышка, отеки нижних конечностей). Пациенты данной группы получали следующую терапию: М-холинолитики или селективные длительно действующие агонисты β2-адренорецепторов, ингаляционные глюкокортикостероиды, ИАПФ, малые дозы селективных β-блокаторов, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики. Клинические проявления ХСН у данных больных присутствовали из-за низкой комплаентности пациентов (старческий возраст), неотрегулированных доз препаратов.

3.1.2. Корреляционные зависимости признаков внутри 1 группы

- Обнаружена достоверная положительная корреляционная связь ФК ХСН с возрастом (p= 0,001, r= 0,57), что обусловливает более длительное течение ХОБЛ и ССЗ у пациентов пожилого и старческого возраста и их влияние на ремоделирование сердца, приводящее к развитию и прогрессированию ХСН. Выявлена слабая положительная связь ФК ХСН с уровнем NT-proBNP и эндотелином-1 (r=0,1; r=0,11 соответственно), что объясняет роль данных маркеров для выявления ХСН, чем больше их значение, тем тяжелее течение ХСН. Также установлена отрицательная корреляционная связь ФК ХСН с ЖЕЛ (p=0,001; r=-0,44), ФЖЕЛ (p=0,001; r=-0,46), ПОС (p=0,01; r=-0,41), что позволяет думать, что чем тяжелее бронхиальная обструкция, тем более выражена ХСН.

- Определена достоверная положительная корреляционная связь ЖЕЛ с индексом Тиффно (p=0,001; r=0,52), ОФВ1 (p=0,001; r=0,57), ПОС (p=0,01; r=0,45), данная корреляционная связь для показателей функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ является закономерной, т.к. бронхообструкция при ХОБЛ приводит к дисфункции легочной ткани, что влечет за собой снижение ЖЕЛ.
- Выявлена слабая положительная корреляционная связь тяжести ДДЛЖ со степенью тяжести ХОБЛ (r=0,05), что позволяет думать о влиянии ХОБЛ на прогрессирование ДДЛЖ, и таким образом на развитие ХСН у пожилых больных ССЗ и ХОБЛ. Также выявлена слабая положительная корреляционная связь ДДЛЖ с уровнем NT-proBNP (r=0,16), что обусловливает вклад ДДЛЖ в развитие ХСН, даже при сохраненной ФВ, складывается впечатление, что чем более выражена ДДЛЖ, тем выше уровень NT-proBNP, тем тяжелее ХСН. Данные корреляционные связи слабые, вероятно, за счет коморбидной патологии пациентов, участвовавших в исследовании, и влиянии заболеваний друг на друга (таблица 1).
- Обнаружена достоверная положительная корреляционная связь среднего давления в легочной артерии с размером полости правого желудочка (p=0,01; r=0,42). Также выявлена слабо положительная корреляционная связь ДЛА с тяжестью ХОБЛ (r= 0,07). У пациентов ХОБЛ в связи с артериальной гипоксемией, дисфункцией легочной ткани, трансформацией сосудов увеличивается давление в легочной артерии, что влечет за собой усиленную работу правого желудочка, вызывая его гипертрофию и в дальнейшем дилатацию.
- Определена достоверная отрицательная корреляционная связь индекса курения с фракцией выброса (p=0,05; r=-0,3), а также слабая положительная корреляционная связь индекса курения с ЛЖдиас (r=0,19), ЛЖсис (r=0,22), КСО ЛЖ (r=0,29) и КДО ЛЖ (r=0,25). Курение и никотин оказывают отрицательное влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную систему, способствуют развитию атеросклероза, артериальной гипертензии, бронхообструкции, приводя к ССЗ (гипертоническая болезнь, ИБС, инфаркты миокарда) и ХОБЛ. Течение ССЗ нередко приводит к снижению ФВ

- Выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь ФВ с ЛЖдиас (p=0,01; r=-0,47), ЛЖсис (p=0,001; r=-0,68), КСО ЛЖ (p=0,001; r=-0,74), КДО ЛЖ (p=0,001; r=-0,63), размером левого предсердия (p=0,05; r=-0,38), снижение сократительной функции сердечной мышцы приводит к снижению ФВ, увеличению камер сердца, что является закономерным следствием ремоделирования ЛЖ и сопровождается развитием ХСН.

3.2.1. Данные лабораторных и инструментальных исследований у пациентов 2 группы

По данным клинического анализа крови у 25% пациентов 2 группы была выявлена анемия легкой степени тяжести (у 5% пациентов была выявлена нормохромная анемия, у 20% - гипохромная), что позволяет предполагать, что не всегда у пациентов, страдающих ХОБЛ, выявляется эритроцитоз. У пациентов данной группы снижение гемоглобина может быть связано со старческой анемией, или скрытой онкопатологией [19]. Лейкоциты оказались в пределах нормы. В биохимическом анализе крови у пациентов 2 группы определялся повышенный средний показатель ЛПНП - 2,94±0,23 ммоль/л, СРБ - 7,10±1,55, фибриногена - 415,07±27,47 г/дл.

По данным ЭХО-КГ: ФВ у всех пациентов была сохранена, средний показатель составил 61%. Полости сердца были не расширены, гипертрофия ЛЖ была выявлена у всех пациентов. У 56% пациентов 2 группы был выявлен I тип ДДЛЖ (гипертрофический, Е/А было менее 0,75 м/с), у 38% пациентов определялся II тип ДДЛЖ (псевдонормальный, Е/А было от 0,75 до 1,5 м/с), и у 6% пациентов – III тип ДДЛЖ (рестриктивный, Е/А было более 1,5 м/с). Гипертрофия ПЖ была выявлена у 40% пациентов 2 группы. Средние размеры ПЖ и ПП были в пределах нормы: 34,35 мм и 39,1 мм соответственно, однако у 10% пациентов было выявлено расширенное ПП. Также выявлялся повышенный уровень ДЛА - 35,40±2,42 мм рт ст, что соответствовало легочной гипертензии I степени,

По данным ФВД во 2 группе: 25% пациентов страдали ХОБЛ, GOLD 2; 60% - ХОБЛ, GOLD 3; 15% - ХОБЛ, GOLD 4. Средний показатель ОФВ1 составил 41,05%, индекса Тиффно - 56,83±2,45%, ЖЕЛ - 1,65±0,12л, ФЖЕЛ - 1,51±0,11 л, ПОС - 2,70±0,28 л/с.

Пациенты 2 группы получали следующую лекарственную терапию: Мхолинолитики ИЛИ селективные длительно действующие агонисты β2адренорецепторов, ингаляционные глюкокортикостероиды, ИАПФ, селективные больных данной группы уровень В-блокаторы. У NT-proBNP 179,84±45,88 пг/мл и оказался выше нормы. Уровень эндотелина-1 составил 2,48±0,54 фмоль/л и оказался также выше нормы, что позволяет думать о наличии скрытой ХСН у данных пациентов, несмотря на то, что они имели сохраненную ФВ, объективно отсутствовали клинические признаки ХСН. Вероятно, у данных пациентов, достигнута хорошая компенсация ХСН, при наличии ДДЛЖ (большинство пациентов данной группы имели І тип ДДЛЖ), что свидетельствует о наличии скрытой ХСН, эндотелиальной дисфункции, наличии легочной гипертензии.

3.2.2. Корреляционные зависимости внутри 2 группы

- Установлена достоверная положительная корреляционная связь ЛЖдиас с ЛЖсис (p=0,001; r=0,85), размером полости ПЖ (p=0,05; r=0,56), КСО ЛЖ (p=0,01; r=0,72), КДО ЛЖ (p=0,001; r=0,77), размером полости ПП (p=0,05; r=0,48), что является закономерным для ремоделирования обоих желудочков.
- Выявлена слабая положительная корреляционная связь тяжести ДДЛЖ со степенью тяжести ХОБЛ (r=0,15) что позволяет думать о влиянии ХОБЛ на прогрессирование ДДЛЖ. Также выявлена слабая положительная корреляционная связь ДДЛЖ с уровнем NT-proBNP (r=0,20), что возможно, объясняет вклад ДДЛЖ в развитие ХСН, даже при сохраненной ФВ. Данные корреляционные связи слабые, вероятно, за счет коморбидной патологии пациентов, участвовавших в исследовании, и влиянии заболеваний друг на друга (таблица 1).

- Обнаружена слабая положительная корреляционная связь NT-proBNP с тяжестью ХОБЛ (r=0,02), поскольку NT-proBNP является маркером ХСН, то эта связь позволяет предполагать влияние ХОБЛ на течение ХСН, так как, несмотря на отсутствие у пациентов 2 группы клинических проявлений ХСН, она подтверждает наличие у них скрытой, компенсированной ХСН.
- Определена слабая положительная корреляционная связь ДЛА с размером правого желудочка (r=0,12), и с NT-proBNP (r=0,15). У пациентов ХОБЛ в связи с артериальной гипоксемией, дисфункцией легочной ткани, трансформацией сосудов легких увеличивается давление в легочной артерии, что влечет за собой усиленную работу правого желудочка, вызывая его гипертрофию и в дальнейшем дилатацию. Данная связь оказалась слабой, вероятно, из-за невысоких цифр легочной артериальной гипертензии у больных ХОБЛ.
- Выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь степени тяжести ХОБЛ с индексом Тиффно (p=0,05; r=-0,58), ОФВ1 (p=0,001; r=-0,88), ЖЕЛ (p=0,05; r=-0,56), ПОС (p=0,05; r=-0,5). Данные корреляционные связи показателей функции внешнего дыхания являются закономерными для пациентов с ХОБЛ.

3.3.1. Данные лабораторных и инструментальных исследований у пациентов 3 группы.

По данным клинического анализа крови у 15% пациентов 3 группы выявлена гипохромная анемия легкой степени тяжести. У пациентов, страдающих ХОБЛ чаще выявляется эритроцитоз и высокий уровень гемоглобина, наличие анемии легкой степени у пациентов моложе 60 лет позволяет заподозрить патологию верхних отделов желудочно-кишечного тракта, онкопатологию. Такие пациенты требуют дообследования в связи с наличием анемии. Лейкоциты крови у пациентов оказались в пределах нормы. В биохимическом анализе у пациентов данной группы был выявлен повышенный уровень: ЛПНП - 3,84±0,16 ммоль/л, фибриногена - 475,50±35,29 г/дл.

По данным ЭХО-КГ: средняя ФВ составила 53%. Среди пациентов третьей группы: 65% (13 больных) имели сохраненную ФВ, 15% имели промежуточную ФВ (3 человека), у 20% ФВ была низкой (4 больных). У всех пациентов выявлена гипертрофия левого желудочка, у 50% - гипертрофия правого желудочка. Средний показатель размера ПЖ и ПП оказался в пределах нормы, однако, у 20% пациентов было выявлено расширение полости ПЖ, и у 35% пациентов — расширение полости ПП. Определялся повышенный уровень ДЛА - 32,95±2,25 мм рт ст, что соответствовало легочной гипертензии I степени. Выявлено увеличение КСО ЛЖ - 65,06±10,28 мл, КДО ЛЖ - 132,56±11,80 мл. Определялась расширенная полость левого предсердия, средний показатель составил 43,55±1,33 мм. У 31% пациентов 3 группы был выявлен I тип ДДЛЖ (гипертрофический, Е/А было менее 0,75 м/с), у 46% определялся II тип ДДЛЖ (псевдонормальный, Е/А было от 0,75 до 1,5 м/с), и у 15% - III тип (рестриктивный, Е/А было более 1,5 м/с).

По данным ФВД 5% больных страдали ХОБЛ, GOLD 1; 35% - ХОБЛ, GOLD 2; 40% - ХОБЛ, GOLD 3; 20% - ХОБЛ, GOLD 4. Средний показатель ОФВ1 составил 47,45%, индекса Тиффно - 61,61 \pm 2,61%, ЖЕЛ - 2,50 \pm 0,18 л, ФЖЕЛ - 2,37 \pm 0,19 л, ПОС - 4,51 \pm 0,39 л/с.

Средние уровни NT-proBNP (150,92±36,98 пг/мл), эндотелина-1 (1,63±0,037 фмоль/л) оказались выше нормального уровня, что подтверждает наличие XCH у данной группы пациентов с XOБЛ. Пациенты данной группы были более молодого возраста, использующие М-холинолитики или β2-агонисты, ингаляционные кортикостероиды (65%), либо не получающие базовой терапии XOБЛ (35%), нерегулярно принимали ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, селективные β-блокаторы. Клинические проявления XCH у данной группы больных обусловлены недостаточными дозами и нерегулярным приемом лекарственных препаратов.

3.3.2. Корреляционные зависимости между признаками в 3 группе

- Определена достоверная положительная корреляционная связь ФК ХСН со степенью тяжести ХОБЛ (p=0,05, r=0,57), что позволяет предположить вклад ХОБЛ в развитии ХСН, у 3 группы пациентов эта связь оказалась достоверной (у пациентов 1 группы слабая положительная корреляционная связь) вероятно, за счет легкой и средней тяжести ХОБЛ и меньшего вклада одышки при ХОБЛ в выявлении ФК ХСН. Положительная корреляционная связь ФК ХСН с уровнем маркеров NT-proBNP и эндотелином-1 является закономерной, но оказалась слабой (r=0,03 и r=0,18 соответственно), вероятно, за счет вклада ХОБЛ в развитие одышки и в связи с этим трудности определения функциональной класса ХСН.
- Выявлена слабая положительная корреляционная связь выраженности ДДЛЖ со степенью тяжести ХОБЛ (r=0,13), что позволяет думать о влиянии ХОБЛ на прогрессирование ДДЛЖ, и таким образом на развитие ХСН у больных ХОБЛ и ССЗ. Также выявлена слабая положительная корреляционная связь ДДЛЖ с уровнем маркеров ХСН NT-proBNP (r= 0,20) и эндотелина-1 (r= 0,02), что обусловливает вклад ДДЛЖ в развитие ХСН, даже при сохраненной ФВ. Данные корреляционные связи слабые, вероятно, за счет коморбидной патологии пациентов, участвовавших в исследовании, и влиянии заболеваний друг на друга (таблица 1).
- Установлена слабая положительная корреляционная связь уровня ДЛА с размером полости ПЖ (r=0,26), ПП (r=0,30) и уровнем NT-proBNP (r=0,27). У пациентов ХОБЛ в связи с артериальной гипоксемией, дисфункцией легочной ткани, трансформацией сосудов увеличивается давление в легочной артерии, что влечет за собой усиленную работу ПЖ, вызывая его гипертрофию и в дальнейшем дилатацию. Увеличение ДЛА, ремоделирование ПЖ, приводят к изменению ПП, приводящие к развитию ХСН, что показала положительная корреляционная связь ДЛА с маркером ХСН NT-proBNP.
- Обнаружена достоверная отрицательная корреляционная связь ΦB с ЛЖсис (p=0,001; r= -0,81), КСО ЛЖ (p=0,001; r= -0,82) и КДО ЛЖ (p=0,5; r= -0,6), увеличение камер сердца приводит к сниженной сократительной функции, к снижению

ФВ, что является закономерным ремоделированием ЛЖ и приводит к развитию XCH.

- Установлена достоверная отрицательная корреляционная связь степени тяжести ХОБЛ с ОФВ1 (p=0,001; r= -0,91), ЖЕЛ (p=0,001; r= -0,77), ФЖЕЛ (p=0,01; r= -0,61), ПОС (p=0,05; r= -0,57). Данные изменения показателей функции внешнего дыхания являются закономерными для пациентов с ХОБЛ.
- У пациентов 3 группы был выявлен самый высокий уровень индекса курения 38,65±3,86 пачка/лет. У данных пациентов выявлена слабая положительная корреляционная связь индекса курения с ЛЖдиас и ЛЖсис (r=0,12 и r=0,11 соответственно), что позволяет предполагать влияние никотина на атеросклеротический процесс у пациентов 3 группы, и большую частоту инфарктов миокарда в анамнезе.

Соотношение средних значений NT-proBNP и эндотелина-1 изображены на рисунках 1 и 2.

Из рисунка 1 следует, что у всех обследованных пациентов уровень NT-ргоВNP оказался выше нормы, что подтверждает его роль как маркера ХСН. Самый высокий уровень NT-ргоВNP был выявлен у пациентов 1 группы (более старческого возраста, страдающие тяжелой и крайне тяжелой степенью ХОБЛ, с клиническими признаками ХСН), самый низкий уровень NT-ргоВNP выявлен у пациентов 3 группы (более молодого возраста, страдающие легкой и средней степенью ХОБЛ, с клиническими проявлениями ХСН), уровень NT-ргоВNP у пациентов 2 группы (старческого возраста, страдающие тяжелой степенью ХОБЛ, без клинических проявлений ХСН) оказался выше, чем у пациентов 3 группы, что вероятно, обусловлено скрытой, компенсированной ХСН.

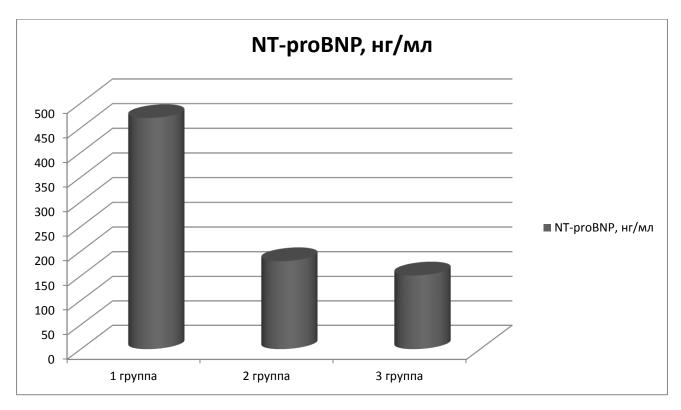


Рисунок 1. Уровни NT-proBNP у обследованных пациентов.

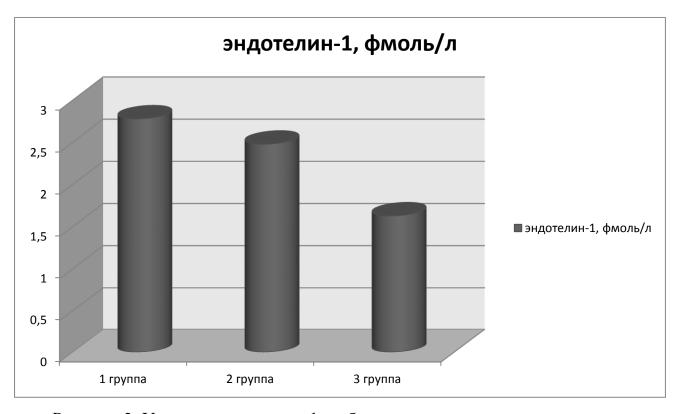


Рисунок 2. Уровни эндотелина -1 у обследованных пациентов

Из рисунка 2 следует, что средний уровень эндотелина-1 у пациентов всех групп в исследовании был выше нормы, что подтверждает наличие эндотелиальной дисфункции и свидетельствует о ее роли в развитии ХСН. Самый высокий уровень эндотелина-1 у пациентов 1 группы (более старческого возраста, страдающие тяжелой и крайне тяжелой степенью ХОБЛ, с клиническими проявлениями ХСН). Повышенный уровень эндотелина-1 у пациентов 2 группы (старческого возраста, страдающих тяжелой степенью ХОБЛ, без клинических проявлений ХСН) свидетельствовал о наличии скрытой, компенсированной ХСН. Уровень эндотелина-1 оказался выше у пациентов 2 группы, чем у пациентов 3 группы (моложе 60 лет, страдающие легкой и средней степенью ХОБЛ, с клиническими проявлениями ХСН) что, вероятно, обусловлено более длительным течением коморбидной патологии и более тяжелым течением ХОБЛ.

3.4. Математические модели межгрупповых различий у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких.

3.4.1. Математические модели межгрупповых различий у пациентов с 1 и 2 групп

Для построения моделей использовался метод статусметрии (гл. материалы и методы) по результатам комплексного изучения 88 историй болезни пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с ХСН и без таковой. Этот вид математического анализа был выбран для подробной оценки статуса пожилых больных с ХОБЛ с признаками ХСН и без них, а также пациентов с ХОБЛ до 60 лет с ХСН и выявить факторы, влияющие на течение заболевания.

Результаты обследования представлены тремя группами пациентов, созданными с помощью системы управления базами данных Excel. Общая характеристика базы данных: число записей — 88 (по числу обследованных пациентов); число полей (параметров, признаков, показателей состояния пациентов) — 52.

Для первого сравнения мы выбрали 1 и 2 группу пациентов. Перед построением моделей был проведен тщательный традиционный статистический анализ 52 показателей, характеризующих состояние всех обследованных пациентов, представленный в таблице 3.

Таблица 3. Статистическое сравнение значений средних у пациентов 1 и 2 группы

№	Наименование	Среднее±т	Среднее±m	
п/п	Показателя	1 группа	2 группа	D
		(n=48)	(n=20)	P
X_3	Мужской пол (%)	66,7	65,0	0,895
X_4	Возраст (годы)	83,0±0,9	78,9±1,4	0,009
X_5	Наличие стенокардии напряжения	54,2	70,0	0,227
X_6	Наличие постоянной формы фибрилляции предсердий	27,1	15,0	0,284
X_7	Инфаркт миокарда в анамнезе	45,8	50,0	0,754
X_8	Пароксизмы фибрилляции пред- сердий в анамнезе	18,8	10,0	0,372
X_9	Наличие ХСН	100	0	0,0001
X_{10}	Наличие сахарного диабета 2 типа	14,6	35,0	0,058
X ₁₁	Уровень креатинина, мкмоль/л	111,04±5,04	104,31±5,44	0,184
X_{12}	Уровень мочевины, ммоль/л	9,95±1,04	7,42±0,92	0,038
X ₁₃	Уровень холестерина, ммоль/л	4,43±0,18	4,90±0,22	0,055
X ₁₄	Уровень ЛПНП, ммоль/л	2,59±0,37	2,94±0,23	0,216
X ₁₅	Уровень ЛПВП, ммоль/л	1,08±0,16	$0,89\pm0,07$	0,155
X ₁₆	Уровень триглицеридов, ммоль/л	1,16±0,18	1,77±0,33	0,065
X ₁₇	Уровень глюкозы, ммоль/л	5,43±0,16	5,41±0,22	0,474

Продолжение таблицы 3. Статистическое сравнение значений средних у пациентов 1 и 2 группы

X_{18}	Наличие отеков (%)	100	0,0	0,0001
X ₁₉	Наличие одышки	100,0	95,0	0,119
X ₂₀	Наличие производственной вредности	15,2	38.5	0,151
X ₂₂	Отсутствие цианоза	0,0	5,0	0,119
X ₂₃	Наличие цианоза губ	97.9	85.0	0,042
X ₂₄	Наличие цианоза лица	0.0	0.0	-
X ₂₅	Наличие акроцианоза других локализаций	2.1	5.0	0,517
X ₂₆	стаж курения, пачка/лет	27,74±3,56	26,65±5,21	0,211
X ₂₇	Наличие гипертрофии правого желудочка	48,9	40,0	0,502
X_{28}	Наличие гипертрофии левого желудочка	100,0	100,0	-
X ₂₉	Уровень СРБ	14,50±4,55	7,10±1,55	0,072
X ₃₀	Уровень фибриногена, г/л	501,25±28,80	415,07±27,47	0,018
X ₃₁	Размер полости левого желудочка в диастолу, мм	45,60±1,10	43,65±1,45	0,144
X ₃₂	Размер полости левого желудочка в систолу, мм	32,02±1,13	29,25±1,09	0,041
X ₃₃	Размер полости правого желудоч-ка, мм	36,85±0,64	34,35±0,75	0,007
X ₃₄	Фракция выброса, %	54,8	61,0	0,007
X ₃₅	Уровень давления в легочной артерии, мм рт ст	39,96±2,03	35,40±2,42	0,077
X ₃₆	Конечный систолический объем ЛЖ, мл	47,37±4,81	30,53±2,75	0,002

Продолжение таблицы 3. Статистическое сравнение значений средних у пациентов 1 и 2 группы

X ₃₇	Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	97,95±6,28	76,42±5,98	0,008
X ₃₈	Размер полости правого предсердия, мм	42,31±0,75	39,10±0,94	0,005
X ₃₉	Размер полости левого предсердия, мм	42,00±0,76	38,55±1,37	0,016
X_{40}	ОФВ1, %	41,69	41,05	0,429
X ₄₁	ЖЕЛ, л	1,62±0,08	1,65±0,12	0,432
X ₄₂	ФЖЕЛ, л	1,56±0,10	1,51±0,11	0,359
X ₄₃	индекс Тиффно,%	57,93±1,66	56,83±2,45	0,356
X_{44}	Пиковая объемная скорость выдо- ха, л/с	2,85±0,16	2,70±0,28	0,327
X ₄₆	степень ХОБЛ, балл	1,96±0,10	1,90±0,14	0,371
X ₄₇	Наличие легкой степени ХОБЛ, (%)	0,0	0,0	-
X ₄₈	Наличие средней степени XOБЛ, (%)	27,1	25,0	0,859
X ₄₉	Наличие тяжелой степени ХОБЛ	50,0	60,0	0,452
X ₅₀	Наличие крайне тяжелой степени ХОБЛ	22,9	15,0	0,462
X ₅₁	Уровень NTproBNP/пг/мл	$469,81\pm87,37$	179,84±45,88	0,002
X ₅₂	Уровень эндотелина-1, фмоль/л	2,78±0,75	2,48±0,54	0,376

Анализ данных таблицы 3 выявил, что показатели X_3 , X_7 , X_{17} , X_{24} , X_{28} , X_{40} , X_{41} , X_{47} и X_{48} имеют приблизительно одинаковые значения средних в сопоставляемых группах; достоверно различаются по t-критерию Стьюдента (параметрические показатели) и по χ -квадрат (непараметрические) — X_4 , X_{12} , X_{18} , X_{23} , X_{30} , X_{32} — X_{34} , X_{36} — X_{39} , X_{51} . Остальные показатели имеют незначительные различия и эти

различия статистически не достоверны.

Получение статистических характеристик средних исследованных показателей позволило определить уровень достоверности их различий, однако по t-критерию Стьюдента (или критерию х-квадрат) невозможно количественно оценить влияние показателей на межгрупповые различия в исследуемых парах сравнения, поэтому для получения соответствующих оценок была построена статусметрическая модель.

По результатам традиционного статистического анализа показатели, у которых значения средних одинаковы, исключались из рассмотрения, поскольку интерес вызывали различия между группами. В связи с этим для последующего анализа оставлен следующий набор показателей:

$$X = (X_4 - X_6, X_8, X_{10} - X_{11}, X_{13}, X_{18}, X_{20}, X_{23}, X_{26} - X_{27}, X_{32} - X_{36}, X_{38} - X_{39}, X_{42} - X_{44}, X_{46}, X_{49}, X_{50} - X_{52})(1)$$

Следующим этапом анализа была процедура отбора минимального количества наиболее информативных показателей путем последовательного исключения наименее информативного показателя. Сначала использовался полный набор показателей, отобранных для построения модели. На каждом последующем этапе для каждой пары сравнения строились модели, с помощью которых проводили классификацию всех 88 пациентов на три группы и для каждой пары определяли число неверных классификаций — ошибку модели. Далее модели приводились к безразмерному каноническому виду, удобному для анализа влияния показателей на обобщенный показатель состояния (ОПС) — критерий межгрупповых различий (Z).

Таким образом, модель преобразилась и приобрела свойство, очень важное для количественной оценки роли показателей, то есть оценки направления и «силы» их влияния на критерий межгрупповых различий. Большему по абсолютной величине коэффициенту соответствовало более сильное влияние соответствующего показателя на различия между сравниваемыми группами.

Это свойство позволило на каждом этапе производить построение модели, вычисление оценки ее качества – процента ошибочных классификаций по обуча-

ющей выборке, ранжирование коэффициентов модели, в результате которого на первом месте оказывается номер наибольшего по абсолютной величине коэффициента, на последнем месте – наименьшего.

В конце этапа из рассмотрения исключался показатель с наименьшим абсолютным значением коэффициента. Если при исключении наименее «весомого» коэффициента ошибка модели не возрастала, начинался следующий этап, выполняемый в той же последовательности, что и предыдущий. Данная процедура повторялась столько раз, сколько отобранных признаков. Результатом минимизации числа информативных показателей оказывалась та модель, для которой рассчитано наименьшее число ошибок.

После выбора комплекса наиболее существенных (информативных) показателей, при котором ошибка модели минимальна, была построена модель для обобщенного показателя $Z_{\it гр.сравн- осн}$ – критерия межгрупповых различий для пары групп пациентов «группа сравнения» – 2 группы и «основная» –1 группы:

$$Z_{\text{гр.сравн- осн}} = +1.166 + 1.451 X_{10} - 8.111 X_{18} + 0.088 X_{34} - 0.033 X_{35} - 0.021 X_{36}$$
 (2)

где: $Z_{\it гр.сравн- осн}$ — критерий межгрупповых различий; $X_{\it 10}$ — наличие сахарного диабета 2 типа, («да» = 1, «нет» = 0); $X_{\it 18}$ — наличие отёков («да» = 1, «нет» = 0); $X_{\it 34}$ — фракция выброса, (%); $X_{\it 35}$ — уровень давления в легочной артерии, (мм рт ст); $X_{\it 36}$ — конечный систолический объем ЛЖ, (мл).

Ошибка модели (2) составила 10,3 %.

С помощью модели (2) получено также решающее правило классификации пациентов:

если
$$Z_{\it гр.сравн- осн} > -0.208$$
 , то объект принадлежит 2 группе если $Z_{\it гр.сравн- осн} < -1.342$, то объект принадлежит 1 группе при $-1.342 \le Z_{\it гр.сравн- осн} \le -0.208$ — неопределенное решение. (3)

После приведения модели (2) к виду, удобному для анализа, была оценена весомость вклада каждого из первичных показателей в критерий межгрупповых различий $Z_{\it 2D, CDaGH-OCH}$ по абсолютной величине и знаку коэффициентов. Найденные

значения образовали два ряда ранжированных по убыванию абсолютной величины коэффициентов и, следовательно, по величине вклада показателя в критерий межгрупповых различий $Z_{\it гр.сравн- осн}$:

положительный —
$$(b_{34}=0.450)$$
 — фракция выброса, $(b_{10}=0.143)$ — наличие сахарного диабета 2 типа, отрицательный — $(b_{18}=-0.801)$ — наличие отёков, $(b_{36}=-0.298)$ — конечный систолический объем ЛЖ, $(b_{35}=-0.217)$ — уровень давления в легочной артерии,

Анализ этих рядов позволил получить следующие новые данные, извлеченные из БД с помощью модели (2):

- для 2 группы исследуемых характерны более высокие значения средних показателей положительного ряда фракции выброса и наличия сахарного диабета 2 типа;
- для пациентов 1 группы характерны более высокие значения средних показателей отрицательного ряда: наличие отёков, конечный систолический объем ЛЖ и уровень давления в легочной артерии.

Сравнение групповых средних, представленных в таблице 3 подтверждает качественную картину полученной выше оценки влияния показателей.

Проведенный статусметрический анализ позволил сделать следующие выводы:

- 1. Ошибка модели в 10,3% свидетельствует о том, что между пациентами 1 группы и пациентами 2 группы имеются существенные различия.
- 2. Определены пять наиболее информативных с точки зрения различий между группами показателей, по которым с высокой степенью точности можно дифференцировать пациентов по критерию межгрупповых различий Z.
- 3. Существенное негативное влияние на состояние пациентов 1 группы оказывает показатель наличия отёков. В этой группе он зарегистрирован у 42 пациентов из 46 (91,3%). Существенно меньшую роль играют показатели конечного систолического объема ЛЖ и уровни давления в легочной артерии. Тем не менее,

значения средних у них выше, а для X_{36} статистически достоверно больше, чем во 2 группе.

4. Во 2 группе пациентов наиболее информативным оказался показатель X_{34} — фракция выброса. Его среднее значение статистически достоверно больше, чем у пациентов 1 группы.

Таким образом, многофакторный анализ позволил нам отобрать наиболее информативные из рассмотренных показателей и получить количественные оценки межгрупповых различий. Кроме того, провести подробный сравнительный анализ статуса больных 1 и 2 групп и выявить показатели, влияющие на развитие заболевания в сравниваемых группах (рисунок 3).

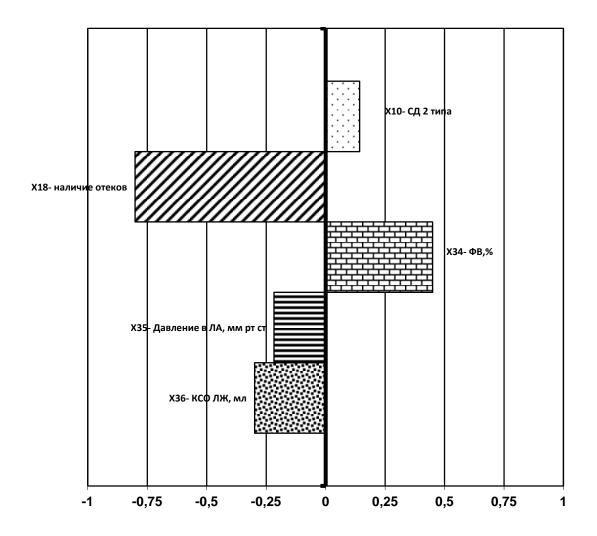


Рисунок 3. Статусметрическое сравнение показателей, отличающих пациентов 1 группы от 2 группы

3.4.2. Математические модели межгрупповых различий у пациентов с 1 и 3 групп

Для второго сравнения мы выбрали 1 группу и 3 группу пациентов. В 3 группе в основном мужчины 18 человек из 20 (90%) и только 2 женщины (10%) В 1 группе 48 человек в возрасте от 69 до 94 лет, 32 мужчины (66,7%) и 16 женщин (33,3%).

Статистические характеристики 52 показателей, зарегистрированные у пациентов этих групп, представлены в таблице 4.

Таблица 4. Сравнение уровней достоверности различий значений средних показателей в 1 группе и 3 группе

$N_{\overline{0}}$	Наименование	Среднее±т	Среднее±m	
п/п	Показателя	1 группа	3 группа	P
		(n=48)	(n=20)	Г
X_3	Мужской пол (%)	66,7	90,0	0,047
X_4	Возраст (годы)	83,0±0,9	56,9±0,8	0,0001
X_5	Наличие стенокардии напряжения	54,2	65,0	0,410
X_6	Наличие постоянной формы фибрилляции предсердий	27,1	15,0	0,284
X_7	Инфаркт миокарда в анамнезе	45,8	55,0	0,491
X_8	Пароксизмы фибрилляции пред- сердий в анамнезе	18,8	10,0	0,372
X ₉	Наличие XCH	100,0	100,0	0,1
X_{10}	Наличие сахарного диабета 2 типа	14,6	20,0	0,580
X ₁₁	Уровень креатинина, мкмоль/л	111,04±5,04	92,72±6,31	0,013

Продолжение таблицы 4. Сравнение уровней достоверности различий значений средних показателей в 1 группе и 3 группе

X_{12}	Уровень мочевины, ммоль/л	9,95±1,04	6,42±0,75	0,005
X ₁₃	Уровень холестерина, ммоль/л	4,43±0,18	4,68±0,24	0,208
X ₁₄	Уровень ЛПНП, ммоль/л	2,59±0,37	3,84±0,16	0,006
X ₁₅	Уровень ЛПВП, ммоль/л	1,08±0,16	1,27±0,21	0,246
X ₁₆	Уровень триглицеридов, ммоль/л	1,16±0,18	1,28±0,24	0,350
X ₁₇	Уровень глюкозы, ммоль/л	5,43±0,16	5,88±0,34	0,114
X ₁₈	Наличие отеков (%)	91,3	100,0	0,174
X ₁₉	Наличие одышки	100,0	100,0	-
X_{20}	Наличие производственной вредности	15,2	50,0	0,176
X ₂₂	Отсутствие цианоза	0,0	15,0	0,006
X ₂₃	Наличие цианоза губ	97.9	75,0	0,003
X ₂₄	Наличие цианоза лица	0.0	5,0	0,119
X ₂₅	Наличие акроцианоза других ло-кализаций	2.1	0,0	0,516
X_{26}	стаж курения, пачка/лет	27,74±3,56	38,65±3,86	0,021
X ₂₇	Наличие гипертрофии правого желудочка	48,9	50,0	0,936
X_{28}	Наличие гипертрофии левого желудочка	100,0	100,0	-
X ₂₉	Уровень СРБ	14,50±4,55	2,74±0,00	0,012
X ₃₀	Уровень фибриногена, г/л	501,25±28,80	475,50±35,29	0,288
X ₃₁	Размер полости левого желудоч- ка в диастолу, мм	45,60±1,10	52,30±1,48	0,0001
X ₃₂	Размер полости левого желудоч- ка в систолу, мм	32,02±1,13	37,45±1,82	0,007

Продолжение таблицы 4. Сравнение уровней достоверности различий значений средних показателей в 1 группе и 3 группе

X ₃₃	Размер полости правого желу-дочка, мм	36,85±0,64	38,45±1,41	0,154
X ₃₄	Фракция выброса, %	54,8	53,0	0,323
X ₃₅	Уровень давления в легочной артерии, мм рт ст	39,96±2,03	32,95±2,25	0,012
X ₃₆	Конечный систолический объем ЛЖ, мл	47,37±4,81	65,06±10,28	0,062
X ₃₇	Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	97,95±6,28	132,56±11,80	0,006
X ₃₈	Размер полости правого предсердия, мм	42,31±0,75	43,80±1,63	0,205
X ₃₉	Размер полости левого предсер- дия, мм	42,00±0,76	43,55±1,33	0,158
X_{40}	ОФВ1, %	41,69	47,45	0,101
X_{41}	ЖЕЛ, л	1,62±0,08	2,50±0,18	0,0001
X ₄₂	ФЖЕЛ, л	1,56±0,10	2,37±0,19	0,0001
X ₄₃	индекс Тиффно,%	57,93±1,66	61,61±2,61	0,119
X ₄₄	Пиковая объемная скорость выдоха, л/с	2,85±0,16	4,51±0,39	0,0001
X ₄₆	степень ХОБЛ, балл	1,96±0,10	1,85±0,18	0,303
X ₄₇	Наличие легкой степени ХОБЛ, (%)	0,0	5,0	0,119
X ₄₈	Наличие средней степени ХОБЛ, (%)	27,1	35,0	0,514
X ₄₉	Наличие тяжелой степени ХОБЛ	50,0	40,0	0,058
X ₅₀	Наличие крайне тяжелой степени ХОБЛ	22,9	20,0	0,792

Продолжение таблицы 4. Сравнение уровней достоверности различий значений средних показателей в 1 группе и 3 группе

X_{51}	Уровень NTproBNP/пг/мл	$469,81\pm87,37$	150,92±36,98	0,001
X_{52}	Уровень эндотелина-1, фмоль/л	2,78±0,75	1,63±0,037	0,087

Из данных таблицы 4 видно, что примерно одинаковые значения средних в сопоставляемых группах имеют показатели X_{19} , X_{27} , X_{28} и X_{50} ; достоверно различаются по t-критерию Стьюдента (параметрические показатели) и по χ -квадрат (непараметрические) — X_4 , X_{11} , X_{12} , X_{14} , X_{22} , X_{23} , X_{26} , X_{29} , X_{31} , X_{32} , X_{35} , X_{37} , X_{41} , X_{42} , X_{44} и X_{51} . У остальных показателей имеются незначительные различия и эти различия статистически не достоверны.

По результатам традиционного статистического анализа показатели, у которых значения средних одинаковы, исключали из рассмотрения, поскольку нас интересуют различия между группами. Второй причиной исключения из рассмотрения является наличие сильной корреляционной связи между показателями. В нашей паре сравнения коэффициенты корреляции (r > 0.8) выявлены между X_{31} , X_{32} , X_{36} и X_{37} ; между X_{41} и X_{42} , а также X_{40} и X_{46} . Из пары сильнокоррелированных показателей исключается тот, у которого меньшие значения средних. В случае, когда рассматривается тетрада X_{31} , X_{32} , X_{36} и X_{37} остаётся показатель с наибольшими различиями значений средних.

В результате для последующего анализа оставлен следующий набор показателей:

$$X = (X_3, X_5 - X_{11}, X_{13}, X_{17} - X_{18}, X_{20}, X_{23}, X_{26}, X_{31}, X_{33} - X_{35}, X_{38} - X_{39}, X_{41}, X_{43} - X_{44}, X_{49}, X_{51} - X_{52})$$
(4)

После проведения процедуры минимизации и отбора комплекса наиболее существенных (информативных) показателей, при котором ошибка модели минимальна, была построена модель для обобщенного показателя $Z_{\it гр.сравн- осн}$ (— критерия межгрупповых различий для пары групп пациентов «группа сравнения» — ХОБЛ с ХСН (моложе 60 лет) и «основная группа» — ХОБЛ с ХСН (старше 69 лет):

$$Z_{\text{гр.сравн- осн}} = -3.129 - 0.031 X_{11} - 7.114 X_{23} - 0.108 X_{35} + 0.258 X_{38} + 1.586 X_{44} - 0.002 X_{51}(5)$$

где: $Z_{\it гр.сравн- осн}$ – критерий межгрупповых различий; $X_{\it II}$ – уровень креатинина, мкмоль/л; X_{23} – наличие цианоза губ («да» = 1, «нет» = 0); X_{35} – уровень давления в легочной артерии, мм рт ст; X_{38} – размер полости правого предсердия, мм; X_{44} – пиковая объемная скорость выдоха, π/c ; X_{51} . – уровень NTproBNP/пг/мл.

Ошибка модели (3) составила 7,4 %.

С помощью модели (3) получено также решающее правило классификации пациентов:

если
$$Z_{\it гр.сравн- осн} > 0.376$$
 , то объект принадлежит группе
 $XOБЛ$ с XCH (до 60 лет)
 если $Z_{\it гр.сравн- осн} < -0.740$, то объект принадлежит группе
 $XOБЛ$ с XCH (старше 69 лет)
 при $-0.740 \le Z_{\it гр.сравн- осн} \le 0.376$ — неопределенное решение. (6)

После приведения модели (3) к виду, удобному для анализа, была оценена весомость вклада каждого из первичных показателей в критерий межгрупповых различий $Z_{\it гр. сравн- осн}$ по абсолютной величине и знаку коэффициентов. Найденные значения образовали два ряда ранжированных по убыванию абсолютной величины коэффициентов и, следовательно, по величине вклада показателя в критерий межгрупповых различий $Z_{\it cp.cpagh-och}$:

положительный —
$$(b_{44}=0.621)$$
 — пиковая объемная скорость выдоха, $(b_{38}=0.398)$ — размер полости правого предсердия, отрицательный — $(b_{23}=-0.379)$ — наличие цианоза губ, $(b_{35}=-0.374)$ — уровень давления в легочной артерии, $(b_{51}=-0.334)$ — уровень NTproBNP/пг/мл, $(b_{11}=-0.250)$ — уровень креатинина,

Анализ этих рядов позволил получить следующие новые знания, извлеченные из базы данных с помощью модели (3):

– для 3 группы – характерны более высокие значения средних показателей поло-

жительного ряда пиковой объемной скорости выдоха и размера полости правого предсердия;

– для пациентов 1 группы характерны более высокие значения средних показателей отрицательного ряда: наличие цианоза губ, уровня давления в легочной артерии, уровня NTproBNP/пг/мл и уровеня креатинина Сравнение групповых средних, представленных в таблице 4 подтверждает качественную картину полученной выше оценки влияния показателей.

Многофакторное сравнение и статусметрический анализ позволил получить количественные оценки сравнения двух групп больных: средний возраст $83,0\pm0,9$ лет и $56,9\pm0,8$ лет:

- 1. Ошибка модели в 7,4% свидетельствует о том, что между пациентами 1 и 3 группы имеются существенные различия.
- 2. Определены шесть наиболее информативных с точки зрения различий между группами показателей, по которым с высокой степенью точности можно дифференцировать пациентов по критерию межгрупповых различий Z: пиковая объемная скорость выдоха, размер полости правого предсердия, наличие цианоза губ, уровень давления в легочной артерии, уровень NTproBNP/пг/мл и уровень креатинина.
- 3. Наиболее информативным в 3 группе оказался показатель пиковой объемной скорости выдоха. По весомости вклада в различия он почти в два раза превосходит остальные пять информативных показателей. Показатель ПОС используется в пикфлоуметрии, для измерения уровня бронхиальной обструкции в домашних условиях. Наилучшее значение ПОС у пациентов 3 группы, что говорит о том, что у пациенты 1 группы имеют более тяжелую степень ХОБЛ, более длительное течение данного заболевания.
- 4. В 1 группе пациентов все отобранные информативные показатели состояния влияют на различия между сравниваемыми группами примерно одинаково.

Таким образом, многофакторный анализ позволил нам отобрать наиболее информативные из рассмотренных показателей и получить количественные оценки межгрупповых различий. Кроме того, провести подробный сравнительный

анализ статуса больных 1 и 3 групп и выявить показатели, влияющие на развитие заболевания в сравниваемых группах (рисунок 4).

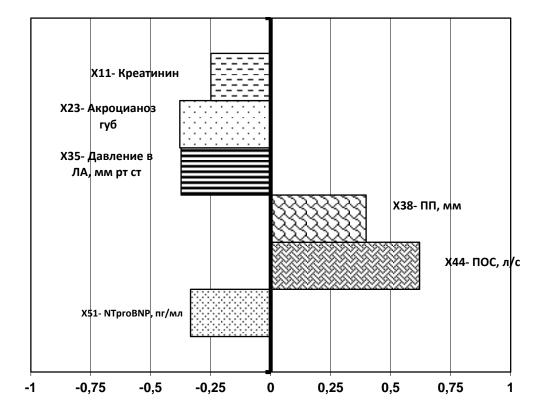


Рисунок 4. Статусметрическое сравнение показателей, отличающих пациентов 1 группы от 3 группы

3.4.3. Математические модели межгрупповых различий у пациентов с 2 и 3 групп

Для третьего построения третьей модели мы выбрали 2 и 3 группу. Вторую группу составили 20 человек в возрасте от 65 до 93 лет, 13 мужчины (65,0%) и 7 женщин (35,0%). 3 группу образовали 20 человек в возрасте от 50 до 60 лет, 12 мужчин (90,0%) и 2 женщины (10,0%).

Перед построением модели межгрупповых различий был проведен тщательный традиционный статистический анализ 52 показателей, характеризующих состояние всех обследованных пациентов, представленный в таблице 5.

Таблица 5. Статистическое сравнение значений средних у пациентов 2 и 3 групп

№	Наименование	Среднее±m	Среднее±m	
п/п	Показателя	2 группа	3 группа	n
		(n=20)	(n=20)	p
X_3	Пол (% мужчин в группе)	65,0	90,0	0,058
X_4	Возраст (кол-во лет)	78,9±1,4	56,9±0,8	0,0001
X_5	Наличие стенокардии напряжения	70,0	65,0	0,736
X_6	Наличие постоянной формы фибрилляции предсердий	15,0	15,0	-
X_7	Инфаркт миокарда в анамнезе	50,0	55,0	0,752
X_8	Пароксизмы фибрилляции пред- сердий в анамнезе	10,0	10,0	-
X ₁₀	Наличие сахарного диабета 2 типа	35,0	20,0	0,280
X ₁₁	Уровень креатинина, мкмоль/л	104,31±5,44	92,72±6,31	0,086
X ₁₂	Уровень мочевины, ммоль/л	7,42±0,92	6,42±0,75	0,205
X ₁₃	Уровень холестерина, ммоль/л	4,90±0,22	4,68±0,24	0,260
X ₁₄	Уровень ЛПНП, ммоль/л	2,94±0,23	3,84±0,16	0,005
X ₁₅	Уровень ЛПВП, ммоль/л	$0,89\pm0,07$	1,27±0,21	0,063
X ₁₆	Уровень триглицеридов, ммоль/л	1,77±0,33	1,28±0,24	0,130
X ₁₇	Уровень глюкозы, ммоль/л	5,41±0,22	5,88±0,34	0,125
X ₁₈	Наличие отеков (%)	0,0	100,0	0,0001
X ₁₉	Наличие одышки	95,0	100,0	0,311
X_{20}	Наличие производственной вредности	38.5	50,0	0,047
X ₂₂	Отсутствие цианоза	5,0	15,0	0,292
X ₂₃	Наличие цианоза губ	85.0	75,0	0,429

Продолжение таблицы 5. Статистическое сравнение значений средних у пациентов 2 и 3 групп

X_{24}	Наличие цианоза лица	0.0	5,0	0,311
X ₂₅	Наличие акроцианоза других ло-кализаций	5.0	0,0	0,311
X_{26}	стаж курения, пачка/лет	26,65±5,21	38,65±3,86	0,009
X ₂₇	Наличие гипертрофии правого желудочка	40,0	50,0	0,525
X ₂₈	Наличие гипертрофии левого желудочка	100,0	100,0	-
X ₂₉	Уровень СРБ	7,10±1,55	2,74±0,00	0,016
X_{30}	Уровень фибриногена, г/л	415,07±27,47	475,50±35,29	0,094
X ₃₁	Размер полости левого желудоч-ка в диастолу, мм	43,65±1,45	52,30±1,48	0,0001
X ₃₂	Размер полости левого желудоч-ка в систолу, мм	29,25±1,09	37,45±1,82	0,0001
X ₃₃	Размер полости правого желу-	34,35±0,75	38,45±1,41	0,007
X ₃₄	Фракция выброса, %	61,0	53,0	0,024
X ₃₅	Уровень давления в легочной артерии, мм рт ст	35,40±2,42	32,95±2,25	0,231
X ₃₆	Конечный систолический объем ЛЖ, мл	30,53±2,75	65,06±10,28	0,001
X ₃₇	Конечный диастолический объем ЛЖ, мл	76,42±5,98	132,56±11,80	0,0001
X ₃₈	Размер полости правого пред-	39,10±0,94	43,80±1,63	0,008
X ₃₉	Размер полости левого предсердия, мм	38,55±1,37	43,55±1,33	0,006

Продолжение таблицы 5. Статистическое сравнение значений средних у пациентов 2 и 3 групп

X_{40}	ОФВ1, %	41,05	47,45	0,107
X ₄₁	ЖЕЛ, л	1,65±0,12	2,50±0,18	0,0001
X ₄₂	ФЖЕЛ, л	1,51±0,11	2,37±0,19	0,0001
X ₄₃	индекс Тиффно,%	56,83±2,45	61,61±2,61	0,095
X ₄₄	Пиковая объемная скорость выдоха, л/с	2,70±0,28	4,51±0,39	0,0001
X ₄₆	степень ХОБЛ, балл	1,90±0,14	1,85±0,18	0,415
X ₄₇	Наличие легкой степени XOБЛ, (%)	0,0	5,0	0,311
X ₄₈	Наличие средней степени XOБЛ, (%)	25,0	35,0	0,490
X ₄₉	Наличие тяжелой степени ХОБЛ	60,0	40,0	0,025
X ₅₀	Наличие крайне тяжелой степени XOБЛ	15,0	20,0	0,677
X ₅₁	Уровень NTproBNP/пг/мл	179,84±45,88	150,92±36,98	0,313
X ₅₂	Уровень эндотелина-1, фмоль/л	2,48±0,54	1,63±0,037	0,097

По данным таблицы 5 вытекает, что показатели X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_{28} и X_{50} имеют приблизительно одинаковые значения средних в сопоставляемых группах; а X_4 , X_9 , X_{14} , X_{18} , X_{20} , X_{26} , X_{29} , X_{31} – X_{33} , X_{34} , X_{36} – X_{39} , X_{41} – X_{42} , X_{44} , X_{49} достоверно различаются по t-критерию Стьюдента (параметрические показатели) и по χ -квадрат (непараметрические). У остальных показателей имеются незначительные различия и эти различия статистически не достоверны.

Для построения модели отобраны следующие показатели:

$$X = (X_3, X_{10}, X_{11}, X_{13}, X_{17} - X_{18}, X_{20}, X_{22} - X_{23}, X_{26} - X_{27}, X_{33} - X_{35}, X_{37} - X_{40}, X_{42} - X_{43}, X_{48} - X_{49}, X_{51} - X_{52},)$$
 (7)

После проведения отбора минимального количества наиболее информативных

показателей (минимизация набора показателей методом «отщепления»), получили модель вида:

$$Z_{\textit{гр.сравн-осн}} = -16.610 - 0.103 X_{II} + 12.066 X_{I8} + 0.029 X_{37} + 0.310 X_{38} + 1.869 X_{42}(8)$$

где: Z_{och} - $_{cp.cpa6H}$ — критерий межгрупповых различий; X_{II} — уровень креатинина, мкмоль/л; X_{I8} — наличие отёков («да» = 1, «нет» = 0); X_{37} — конечный диастолический объем ЛЖ, мл; X_{38} — размер полости правого предсердия, мм; X_{42} — ФЖЕЛ, л. Ошибка модели (8) составила 2,5 %.

С помощью модели (2) получено также решающее правило классификации пациентов:

если
$$Z_{\textit{осн-гр.сравн}} > 3.008$$
 , то объект принадлежит группе $XOEЛ$ с XCH (до 60 лет) если $Z_{\textit{осн-гр.сравн}} < 0.077$, то объект принадлежит группе $XOEЛ$ без XCH при $0.077 \le Z_{\textit{осн-гр.сравн}} \le 3.008$ — неопределенное решение. (9)

После приведения модели (8) к виду, удобному для анализа, была выполнена оценка вклада каждого из первичных показателей в критерий межгрупповых различий $Z_{\it осн - гр.сравн}$ по абсолютной величине и знаку коэффициентов. Найденные значения образовали два ряда ранжированных по убыванию абсолютной величины коэффициентов и, следовательно, по величине вклада показателя в критерий межгрупповых различий $Z_{\it осн - гр.сравн}$:

положительный —
$$(b_{18}=0.557)$$
 — наличие отёков,
$$(b_{38}=0.458)$$
 — размер полости правого предсердия,
$$(b_{37}=0.291)$$
 — конечный диастолический объем ЛЖ,
$$(b_{42}=0.287)$$
 — ФЖЕЛ,
$$(b_{11}=-0.559)$$
 — уровень креатинина.

Анализ этих рядов позволил получить следующие новые знания, извлеченные из базы данных с помощью модели (8):

- наиболее информативным, несмотря на отсутствие статистической достоверности различий между значениями средних, для 2 группы выбран показатель уровня креатинина.
- для пациентов 3 группы характерны более высокие значения средних показателей положительного ряда: наличие отёков, размер полости правого предсердия, конечный диастолический объем ЛЖ и ФЖЕЛ.

Сравнение групповых средних, представленных в таблице 5 подтверждает качественную картину полученной выше оценки влияния показателей.

Проведенный статусметрический анализ позволил выявить особенности, характерные для каждой из сравниваемых групп, и сделать следующие выводы:

- 1. Ошибка модели в 2,5% объясняет существенные различия между больными 2 и 3 групп.
- 2. Определены пять наиболее информативных с точки зрения различий между группами показателей, по которым с высокой степенью точности можно дифференцировать пациентов по критерию межгрупповых различий Z.
- 3. Существенное негативное влияние на состояние пациентов 3 группы оказывает показатель наличия отёков. В этой группе он зарегистрирован у всех пациентов (100,0%), в то время как во 2 группе отсутствует.
- 4. Ещё одним фактором различий является увеличенный размер полости правого предсердия. В 3 группе его значения средних статистически достоверно выше, чем у пациентов 2 группы.
- 5. Во 2 группе пациентов единственным информативным вычислен показатель X_{II} уровень креатинина, среднее значение которого статистически недостоверно, но больше, чем у пациентов 3 группы: $104,31\pm5,44$ против $92,77\pm6,31$ мкмоль/л.

Таким образом, многофакторный анализ позволил нам отобрать наиболее информативные из рассмотренных показателей и получить количественные оценки межгрупповых различий. Кроме того, провести подробный сравнительный анализ статуса больных ХОБЛ с ХСН (средний возраст 56,9±0,8 лет) и ХОБЛ без ХСН (средний возраст 78,9±1,4 лет) и выявить показатели, влияющие на различия

в сравниваемых группах (рисунок 5).

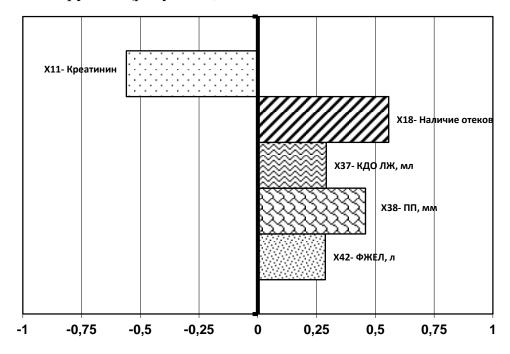


Рисунок 5. Статусметрическое сравнение показателей, отличающих пациентов 2 группы от 3 группы

3.5.0. Клинические примеры

В качестве примеров приводим истории болезни пациентов из разных групп.

Пациент С., 75 лет, из 1 группы с явлениями ХСН, страдающий ХОБЛ, средней тяжести, ИБС, гипертонической болезнью. У пациента при осмотре имелись отеки нижних конечностей, небольшой гидроторакс справа и застойные явления в малом круге кровообращения по данным рентгенографии органов грудной клетки, по данным ЭХО-КГ было выявлено: сохраненная ФВ -64%, полости сердца не расширены, определялась гипертрофия левого желудочка, снижена ДДЛЖ (Е/а= 0,8; II тип ДДЛЖ). Уровень NT-ргоВNР составил 2473,825 нг/мл, а эндотелина-1 – 24,583 фмоль/мл. Данный клинический пример показывает тяжелое течение ХСН у пациента с ХОБЛ и ССЗ с сохраненной ФВ. Высокие уровни NT-ргоВNР и эндотелина-1 свидетельствуют о тяжелом течении ХСН и, вероятно, плохом прогнозе. Что обусловливало госпитализацию данного пациента каждые три месяца в Госпиталь для ветеранов войн с декомпенсацией ХСН и обострением ХОБЛ.

Пациент Я., 82 лет из 2 группы (с ХОБЛ без явлений ХСН), 82 лет. Страдал ХОБЛ, тяжелой степени, ИБС, описывал клиническую картину стенокардии напряжения ФК 3, гипертонической болезнью, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе. При отборе пациентов для участия в исследовании у данного пациента отсутствовали периферические отеки, признаки застоя в малом круге кровообращения по рентгенографии органов грудной клетки. По данным ЭХО-КГ определялись следующие параметры: ФВ 58%, камеры сердца не расширены, сочетанная гипертрофия желудочков. Уровень NT-pro-BNP у него составил 8381,775 нг/мл, эндотелина-1 у данного пациента составил 2,050 фмоль/мл, оба показателя оказались выше нормы, что позволяет думать о наличии скрытой хронической сердечной недостаточности. Известно, что ранее полгода назад пациент находился на госпитализации в кардиологическом отделении Госпиталя для ветеранов войн с декомпенсацией ХСН, где ему были подобраны дозы ИАПФ, селективных бетаблокаторов, антагонистов минералокортикоидных рецепторов. На фоне лечения была достигнута компенсация явлений ХСН, пациент амбулаторно принимал все назначенные препараты. Этот пример говорит о хорошо компенсированной медикаментозно хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Пациент М., 60 лет, из 3 группы страдал тяжелой степенью ХОБЛ, ИБС, описывал клиническую картину стенокардии напряжения, в анамнезе был перенесен инфаркт миокарда. При осмотре у пациента были выявлены отеки нижних конечностей, явления венозного застоя в малом круге кровообращения по рентгенографии органов грудной клетки. По данным ЭХО-КГ было выявлено: гипертрофия обоих желудочков, расширенная полость левого желудочка (ЛЖдиас – 58 мм, КСО -76 мл, КДО- 186 мл), расширенная полость ПЖ (46 мм), сохраненная ФВ (59%), расширенное левое предсердие (46 мм), ДЛА составил 40 мм рт ст, ДДЛЖ была ІІ типа (Е/а=0,76). Уровни NT-ргоВNР и эндотелина-1 оказались выше нормы (511,805 нг/мл и 4,755 фмоль/л соответственно). Данный пример показал наличие клинических признаков и лабораторное подтверждение ХСН у пациента с ХОБЛ с сохраненной ФВ, но наличием ДДЛЖ и ремоделированием обоих же-

лудочков. Данный пациент поступил в Госпиталь для ветеранов войн с клинической картиной декомпенсации XCH для подбора лекарственной терапии.

За период наблюдения за пациентами зафиксировано 3 летальных исхода.

ГЛАВА 4.

ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последнее время большое внимание привлечено к проблеме диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности. Многие исследования доказывали высокую специфичность и чувствительность NT-proBNP в диагностике XCH [20,16,45,75,85,89,92,96,90].

В литературных источниках достаточно хорошо описаны эффекты эндотелина-1 и NT-proBNP, их практическая значимость для определения наличия XCH, эндотелиальной дисфункции, легочной гипертензии [14,17,37].

Но в литературе мало работ, в которых проводилось исследование у людей пожилого и старческого возраста с ХОБЛ с признаками ХСН и без них. Существуют работы, в которых говорится о дифференциальной диагностике ХСН и ХОБЛ (схожая симптоматика), но не уделяется внимание их взаимному влиянию. Также опубликованы работы о более высоком уровне NT-proBNP у больных в стадию обострения ХОБЛ [68], чем в стадии ремиссии. В нашем исследовании обострение ХОБЛ являлось критерием исключения.

По клиническим, инструментальным и лабораторным данным наиболее тяжелой и клинически выраженной была ХСН у пациентов 1 группы старческого возраста, средний возраст которых составил 83,0±0,9 лет. Среди пациентов данной группы: все страдали гипертонической болезнью, 45,8% перенесли ранее инфаркт миокарда, у 27,1% была выявлена постоянная форма фибрилляции предсердий, а у 18,8% - пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. В данной группе выявлено больше всех больных с крайне-тяжелой степенью ХОБЛ из всех обследованных. Половина пациентов 1 группы страдала ХОБЛ тяжелой степени (средний показатель ОФВ1 – 41,69%). По данным ЭХО-КГ определялась сохраненная ФВ (средний показатель 54,8%, из них у 12,5% пациентов была выявлена низкая фракция выброса, у 16,5% - промежуточная ФВ), была расширена полость левого предсердия (средний показатель – 42,0±0,76 мм), гипертрофия правого же-

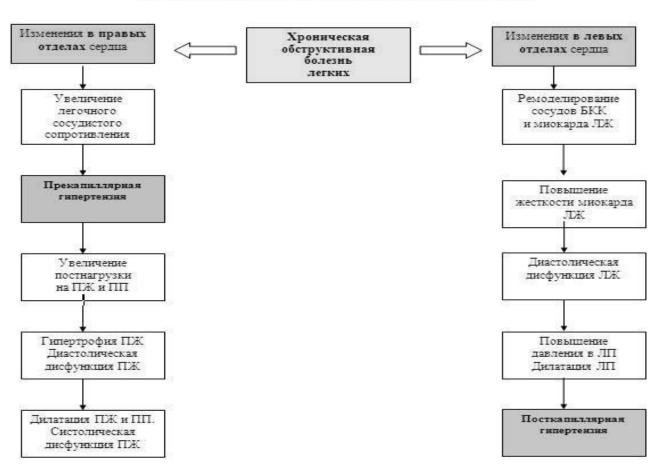
лудочка была обнаружена у 48,9% пациентов, а расширенные полости ПЖ и ПП увеличены в 8,3% и 23% случаев соответственно. У пациентов данной группы был самый высокий средний показатель уровня среднего ДЛА – 39,96±2,03 мм рт ст.

Выявлен более выраженный тип ДДЛЖ (чаще определялся II тип ДДЛЖ). Степень тяжести ХОБЛ в исследовании оценивалось по уровню ОФВ1. Наибольшая частота встречаемости крайне-тяжелой степени была выявлена у пациентов 1 группы.

Все обследованные нами пациенты страдали ХОБЛ и ССЗ (гипертоническая болезнь, ИБС, стенокардия напряжения, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда в анамнезе). Пациенты всех групп имели сохраненную ФВ по ЭХО-КГ по среднему показателю. По нашим данным, у них имела место ДДЛЖ, которая указывает не только на наличие диастолической ХСН, но и влияет на прогноз. Известно, что течение ХОБЛ способствует развитию диастолической дисфункции желудочков сердца [31] (рисунок 6), но ее тяжесть определяют кроме ХОБЛ и другие факторы, такие как коморбидные состояния, в частности, сердечнососудистые заболевания. Если по поводу систолической сердечной недостаточности имеется много научных работ, то о диастолической дисфункции известно не так много.

На рисунке 6 показана схема развития диастолической дисфункции обоих желудочков при ХОБЛ. В литературе приводятся данные о том, что в условиях сохраненной систолической функции ЛЖ, экспресс-метод оценки содержания ВNР позволяет значительно увеличить диагностическую значимость данных ЭХО-КГ в выявлении ДДЛЖ [14]. У пациентов всех групп в нашем исследовании выявлена слабая положительная корреляционная связь ДДЛЖ и NT-ргоВNР при среднем показателе ФВ более 50%. В исследовании Бугримовой М.А., 2006г, по результатам многофакторного анализа клинических показателей пациентов в приемном отделении больницы с одышкой при нагрузке и в покое уровень ВNР зависел от нескольких факторов, в том числе и степени дисфункции ЛЖ [16], что подтверждает полученные нами результаты.

У обследованных нами пациентов 1 группы (кроме пациентов с фибрилляцией предсердий) чаще всего определялся II тип ДДЛЖ (рисунок 7).



Патогенез ремоделирования сердца у пациентов с ХОБЛ

Рисунок 6. Патогенез ремоделирования сердца у пациентов с ХОБЛ [31].

При сравнении степени тяжести ХОБЛ и типов ДДЛЖ, оказалось, что у пациентов со средней степенью ХОБЛ чаще выявлялся ІІ тип ДДЖЛ, у пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ определялся ІІІ (рестриктивный) тип ДДЛЖ, который характеризует тяжелое течение ХСН и неблагоприятный прогноз для жизни. Интересно, что у пациентов, страдающих крайне тяжелой степенью ХОБЛ, определялся в большинстве случаев ІІ (псевдонормальный) тип ДДЛЖ (рисунок 8). Крайне тяжелой степенью ХОБЛ чаще всего страдали пациенты 1 группы в нашем исследовании (пациенты более старческого возраста, с клиническими проявлениями ХСН, однако у них реже были выявлены перенесенные инфаркты мио-

карда в анамнезе). Этим, вероятно, и объясняется отсутствие у них III типа ДДЛЖ. Выявленная слабая положительная корреляционная связь тяжести ДДЛЖ со степенью тяжести ХОБЛ (r=0,05) подтверждает предположение о том, что с нарастанием степени тяжести ХОБЛ прогрессирует ДДЛЖ (у 18,5% пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ был выявлен III тип ДДЛЖ), что подтверждает вклад ХОБЛ в развитие ХСН.

Все пациенты в нашем исследовании страдали гипертонической болезнью. В литературе также описаны данные, что сочетание хронических обструктивных заболеваний легких и артериальной гипертензии ассоциируется с наличием ДДЛЖ по типу нарушения релаксации (I тип), выявленному у большинства пациентов, и по псевдонормальному типу (II). У пациентов с артериальной гипертензией и ХОБЛ II стадии доминирующим был I тип ДДЛЖ, обнаруженный у 73% пациентов. Переход от II стадии ХОБЛ к III стадии характеризовался увеличением группы пациентов с II типом ДДЛЖ (псевдонормальным), что свидетельствовало о прогрессировании ДДЛЖ параллельно тяжести обструкции [54,35,38,29,57], что также согласуется с нашими результатами.

У пациентов 1 группы уровень NT-proBNP оказался самым высоким в исследовании и составил $469,81\pm87,37$ нг/мл (рисунок 1), что объясняет клинические проявления застойной XCH у данных пациентов. Выявленная в нашем исследовании слабая положительная корреляционная связь функционального класса XCH и уровня NT-proBNP (r=0,1), объясняется по-видимому влиянием ХОБЛ и трудностью определения ФК XCH при коморбидной патологии (ССЗ и ХОБЛ), что согласуется с литературными данными [6,7,55].

Уровень эндотелина-1 у пациентов данной группы оказался самым высоким в исследовании и составил 2,78±0,75 фмоль (рисунок 2). Нами выявлена слабая положительная корреляционная связь эндотелина-1 и функционального класса ХСН (r=0,11), низкий коэффициент корреляции обусловлен трудностью оценки ФК ХСН из-за одышки у пациентов с ХОБЛ. Положительная корреляционная связь эндотелина-1 с ФК ХСН в нашем исследовании подтверждается литературными источниками [17,63,69,81,83]. Самый высокий уровень эндотелина-1 у па-

циентов 1 группы среди исследуемых подтверждает клинические проявления застойной ХСН, эндотелиальной дисфункции. Так же нами получена слабая корреляционная связь выраженности степени ДДЛЖ с уровнем NT-proBNP (r=0,16), что доказывает роль ДДЛЖ в развитие ХСН у пациентов с ХОБЛ, ранее не описанную у пациентов пожилого и старческого возраста.

По данным ЭХО-КГ и ЭКГ (гипертрофия правого желудочка у 48% пациентов, расширение полостей ПП у 23% и ПЖ у 8,3% исследуемых, повышенное ДЛА) выявлены признаки хронического легочного сердца у пациентов 1 группы. Однако у большинства пациентов 1 группы дилатации ПЖ не наблюдалось, вероятно, из-за ригидности и жесткости миокарда у больных ХОБЛ, что подтверждается наличием ДДЛЖ. Легочная гипертензия у больных пожилого и старческого возраста является компенсаторным фактором и самостоятельно не приводит к недостаточности ПЖ. Ремоделирование сердца у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста происходит не только в русле классических патогенетических механизмов формирования ХЛС, но и вследствие изменений ЛЖ при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Многокомпанентный механизм изменений сердца в условиях сочетанной легочной и сердечно-сосудистой патологии у пожилых пациентов на протяжении многих лет их взаимного отягощения с чередованием преобладающей роли отдельных синдромов, обусловливает особенности клинического течения и трудности диагностики ХЛС в подобных случаях [51].

Известно, что классические симптомы ХЛС, его прямые и косвенные ЭКГ – признаки могут не выявляться. Параллельное воздействие легочной и артериальной гипертензии, нарушений перфузии миокарда обусловливает наряду с присущей ХЛС гипертрофией и дилатацией правых отделов сердца, гипертрофию и дилатацию ЛЖ, расстройства его диастолической функции. При сочетании ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии у пациентов формируется «полиморбидное сердце» [51].

Наличие длительно текущей коморбидной патологии, старческий возраст пациентов, выраженное увеличение показателей NT-proBNP, легочной артериальной гипертензии и эндотелина-1 свидетельствует о неблагоприятном прогнозе для пациентов 1 группы.

Вторая группа пациентов старческого возраста (средний возраст 78,9±1,4 лет) характеризовалась отсутствием клинических проявлений ХСН. Из анамнеза известно, что все пациенты страдали гипертонической болезнью, 50% ранее перенесли инфаркт миокарда, 15% страдали постоянной формой фибрилляции предсердий, у 10% были зафиксированы пароксизмы фибрилляции предсердий. По данным ЭХО-КГ было выявлено: ФВ 61%, полости сердца были не расширены, гипертрофия правого желудочка определялась в 40% случаев, средние размеры полостей ПЖ и ПП были в пределах нормы, средний уровень ДЛА составил 35,40±2,42 мм рт ст, у 56% пациентов 2 группы был выявлен I тип ДДЛЖ (гипертрофический, Е/А было менее 0,75 м/с), у 38% пациентов определялся ІІ тип ДДЛЖ (псевдонормальный, Е/А было от 0,75 до 1,5 м/с), и у 6% пациентов – ІІІ тип ДДЛЖ (рестриктивный, Е/А было более 1,5 м/с). У пациентов 2 группы чаще всего выявлялась ДДЛЖ І типа, вследствие наличия у них сердечно-сосудистой патологии, и чаще всего тяжелой степени ХОБЛ, так как прогрессирующее течение ХОБЛ может приводить к диастолической дисфункции желудочков сердца (рисунок 6).

По результатам исследования выявлена слабая положительная корреляционная связь ДЛА с размером правого желудочка (r=0,12), что объясняет развитие легочной гипертензии и ремоделирование правых камер сердца при длительно текущей ХОБЛ.

По данным ФВД установлено, что большинство пациентов этой группы страдали ХОБЛ тяжелой степени тяжести.

Нами обнаружена слабая положительная корреляционная связь тяжести ДДЛЖ со степенью тяжести ХОБЛ (r=0,15) (рисунок 8), что подтверждается литературными данными о прогрессировании ДДЛЖ параллельно тяжести обструкции [54,35,38,57].

Средний уровень NT-proBNP у пациентов 2 группы составил 179,84±45,88 пг/мл (рисунок 1). Нами выявлена слабая положительная корреляционная связь

уровня NT-ргоВNР с уровнем ДЛА (r=0,15), а также с тяжестью ХОБЛ (r=0,02), что согласуется с литературными данными о повышении уровня NT-ргоВNР у пациентов, страдающих ХОБЛ и легочной гипертензией [77,100]. Также выявлена слабая положительная корреляционная связь уровня NT-ргоВNР с тяжестью ДДЛЖ (r=0,20), что ранее не было описано у пациентов, страдающих ХОБЛ и ССЗ старческого возраста. По-видимому, этот показатель может служить критерием развития начальной стадии или наличия скрытой ХСН у этой группы больных.

Средний уровень эндотелина-1 у пациентов 2 группы составил $2,48\pm0,54$ фмоль/л, что оказалось выше нормы (рисунок 2). По результатам исследования выявлена слабая положительная корреляционная связь эндотелина-1 с размерами полости ЛЖ с диастолу и систолу (r=0,17; r=0,04 соответственно), что позволяет думать о связи увеличения уровня эндотелина-1 с развитием ХСН.

У пациентов 2 группы уровень NT-ргоВNР и уровень эндотелина-1 превышали нормальные значения. Учитывая результаты исследования, можно предположить, что пациенты 2 группы имели скрытую, компенсированную медикаментозно XCH. У 40% пациентов определялась гипертрофия правого желудочка, без расширения его полости, имело место увеличение давления в легочной артерии (ДЛА 35,4±2,42 мм рт ст), большинство пациентов этой группы имели тяжелую степень ХОБЛ (средний показатель ОФВ1- 41,05%), поэтому можно предположить, что повышенный уровень эндотелина-1 обусловлен влиянием ХОБЛ, вероятно, за счет гипоксии при ХОБЛ, что подтверждается в работах различных авторов [8,13,14,32,58]. Также повышение маркеров (NT-ргоВNР и эндотелина-1) возможно за счет ДДЛЖ, на развитие которой также влияет течение ХОБЛ. Повидимому, при хорошей компенсации ХСН у пациентов 2 группы на повышение ее маркеров влияет наличие и тяжесть ХОБЛ, что подтверждается литературными источниками [8,13,14,32,58].

Пациенты 3 группы, более молодого возраста (средний возраст 56,9±0,8 лет), у которых имели место клинические признаки ХСН, страдали также как ХОБЛ, так и ССЗ. Установлено, что все пациенты страдали гипертонической болезнью, у

55% пациентов в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда, у 15% определялась постоянная форма фибрилляции предсердий, а у 10% - пароксизмальная. По данным ЭХО-КГ было выявлено увеличение КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, расширение полости левого предсердия (средний показатель составил: 65,06±10,28 мл, 132,56±11,80 мл и 43,55±1,33 мм соответственно), средний показатель ФВ составил 53% (самая низкая ФВ среди исследуемых). Было выявлено повышение уровня ДЛА (средний показатель 32,95±2,25 мм рт ст), гипертрофия ПЖ выявлена у 50% пациентов, у 20% пациентов было выявлено расширение полости ПЖ и у 35% - расширение полости ПП. Расширенные полости ЛЖ, по-видимому, объясняются большей частотой встречаемости инфарктов миокарда в анамнезе у пациентов этой группы.

У 31% пациентов 3 группы был выявлен I тип ДДЛЖ (гипертрофический, E/A было менее 0,75 м/с), у 46% определялся II тип ДДЛЖ (псевдонормальный, E/A было от 0,75 до 1,5 м/с), и у 15% - III тип (рестриктивный, E/A было более 1,5 м/с).

У пациентов 3 группы самый низкий уровень ДЛА среди обследованных, но расширение полости ПЖ и ПП отмечались чаще, по-видимому, у пациентов 3 группы на ремоделирование правых отделов сердца влияло как течение ХОБЛ (в основном легкая и средняя степень), так и то, что у пациентов этой группы имела место более выраженная и тяжелая сердечно-сосудистая патология (у 55% пациентов в анамнезе был перенесен ИМ, 65% описывали стенокардию напряжения, 100% страдали гипертонической болезнью), более чем у двух третей пациентов 3 группы определялся 2 и 3 тип ДДЛЖ (рисунок 7). При данных типах ДДЛЖ определяется высокий уровень давления в левом предсердии, что влечет за собой гипертензию и застой в малом круге кровообращения, вероятно, расширение правых камер сердца у этих больных обусловлено влиянием нарушений функции левых отделов сердца.

Только у части пациентов этой группы выявлена легкая степень XOБЛ, но большинство пациентов страдали XOБЛ средней степени тяжести.

По результатам исследования выявлена достоверная положительная корреляционная связь ФК ХСН со степенью тяжести ХОБЛ (p=0,05, r=0,57), которая характеризует вклад ХОБЛ в развитие ХСН у данной группы пациентов, что согласуется с литературными данными [5,6]. Выявлена слабая положительная корреляционная связь выраженности ДДЛЖ со степенью тяжести ХОБЛ (r=0,13), что также подтверждает прогрессирование ДДЛЖ с тяжестью ХОБЛ (рисунок 8), вклад ХОБЛ в развитие ХСН. Установлена слабая положительная корреляционная связь уровня ДЛА с размером полости ПЖ (r=0,26), ПП (r=0,30), что согласуется с развитием легочной гипертензии при ремоделировании правых отделов сердца у больных с ХОБЛ.

Средний уровень NT-ргоВNР у пациентов данной группы оказался выше нормы и составил $150,92\pm36,98$ пг/мл (норма 125 пг/мл у лиц до 75 лет) (Рисунок 1.). Определена достоверная положительная корреляционная связь уровня NT-ргоВNР и ФК ХСН (r=0,03) [6,7,77,100], слабая положительная корреляционная связь с выраженностью ДДЛЖ (r=0,20) и уровнем ДЛА (r=0,27), результаты соответствуют литературным данным [38,54,57].

Средний уровень эндотелина-1 оказался выше нормы и составил $1,63\pm0,037$ фмоль/л (рисунок 2). По результатам исследования определена достоверная положительная корреляционная связь эндотелина-1 и ФК ХСН (r=0,18), и ДДЛЖ (r=0,02), результаты соответствуют литературным данным [17,63,69,81,83].

У пациентов 3 группы тоже формируется «полиморбидное сердце», более низкая ФВ из всех групп исследуемых, увеличение КДО ЛЖ и КСО ЛЖ было обусловлено большей частотой встречаемости инфарктов миокарда в анамнезе, у данных больных оказалась более расширенной полость левого желудочка, у 20% расширенная полость ПЖ и 35% расширенная полость ПП, повышение уровня NT-ргоВNР и эндотелина-1 в плазме крови пациентов этой группы подтверждали наличие связи этих показателей с эндотелиальной дисфункцией, легочной гипертензией и ХСН.

Из рисунка 7 следует, что у пациентов всех групп выявлялись все три типа ДДЛЖ. У пациентов 1 группы чаще всего выявлялся II тип ДДЛЖ, у пациентов 2

группы чаще определялся I тип ДДЛЖ, а у пациентов 3 группы — II тип ДДЛЖ, причем чаще всего III тип ДДЛЖ, самый неблагоприятный, выявлялся у пациентов 3 группы более молодого возраста, что вероятно, обусловлено большей частотой встречаемости инфаркта миокарда в анамнезе у данных пациентов.

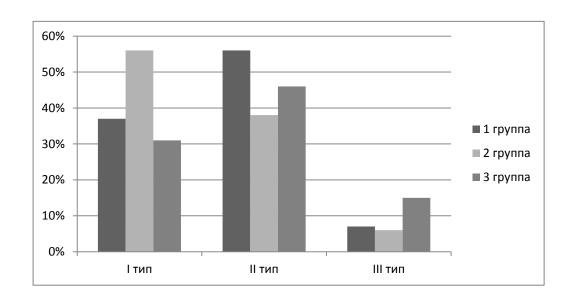


Рисунок 7. Типы диастолической дисфункции у обследованных пациентов

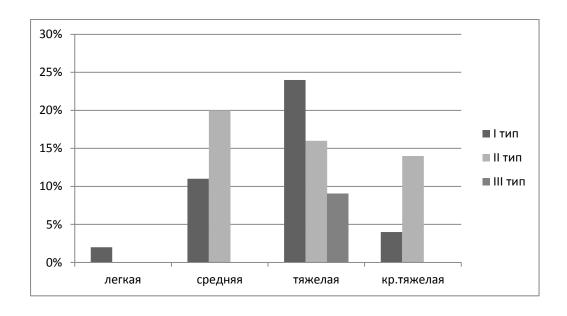


Рисунок 8. Типы диастолической дисфункции левого желудочка и степени ХОБЛ

Из рисунка 8 следует, что у пациентов, страдающих средней и крайне тяжелой степенью ХОБЛ чаще определялся II тип ДДЛЖ, а у пациентов, страдающих

тяжелой степенью ХОБЛ определялись все три типа ДДЛЖ. Рестриктивный тип ДДЛЖ появляется у пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ. Отсутствие III типа ДДЛЖ у пациентов с крайне тяжелой степенью ХОБЛ можно объяснить тем, что чаще данной степенью ХОБЛ страдали пациенты 1 и 2 групп, в анамнезе у них реже встречались инфаркты миокарда. Однако, данные на рисунке 8 и полученная слабая положительная корреляционная связь ДДЛЖ и степени ХОБЛ у пациентов всех групп позволяет предположить, что с утяжелением степени ХОБЛ прогрессирует ДДЛЖ.

Наше исследование показало, что у всех пациентов с ХОБЛ и ССЗ формируется «полиморбидное сердце» за счет ремоделирования правых и левых отделов, что приводит к развитию ХСН в основном с сохраненной ФВ, наличием ДДЛЖ, легочной гипертензии.

По результатам нашего исследования самый неблагоприятный прогноз у пациентов 1 группы, учитывая старческий возраст, крайне тяжелую степень ХОБЛ, клинические признаки XCH, самый высокий уровень ДЛА, NT-proBNP и эндотелина – 1. Также наше исследование показало, что маркеры сердечной недостаточности, такие как NT-proBNP и эндотелин-1, помогли выявить скрытую XCH у пациентов 2 группы, несмотря на отсутствие клинических признаков ХСН. Вероятно, грамотно подобранная комплексная лекарственная терапия помогла компенсировать ХСН у данных больных, но только хорошая приверженность к лечению поможет избежать декомпенсации ХСН и улучшить прогноз для данных пациентов. Заставляет обратить на себя внимание 3 группа пациентов более молодого возраста с более расширенными камерами сердца, более низкой ФВ, II и III типом ДДЛЖ. Уровни NT-proBNP и эндотелина-1 у данных пациентов были выше нормы, что подтверждало наличие клинических признаков ХСН, но самые низкие, из обследованных пациентов. Тем не менее, наличие уже в таком возрасте «полиморбидного сердца», легочной гипертензии, тяжелой ДДЛЖ позволяет думать о сомнительном прогнозе. Все пациенты в нашем исследовании в связи с коморбидной патологией нуждаются в наблюдении пульмонолога и кардиолога, а пациентам 1 и 3 групп необходим тщательный подбор комплексной терапии.

ВЫВОДЫ

- 1. У пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих ХОБЛ и ССЗ формируется «полиморбидное сердце» в виду взаимодействия влияющих и отягощающих друг друга патологических состояний, повлекших за собой ремоделирование обоих желудочков, развитие легочной гипертензии, развитие ХСН, что подтвердили результаты нашего исследования.
- 2. Пациенты 1 группы (старческого возраста, с клиническими проявлениями ХСН) в основном страдали крайне тяжелой степенью ХОБЛ. У пациентов 2 группы (старческого возраста, без клинических проявлений ХСН) в основном имела место тяжелая степень ХОБЛ, а у больных 3 группы (более молодого возраста) чаще встречалась легкая и средняя степень ХОБЛ.
- 3. Повышенный уровень NT-proBNP выявлен у пациентов всех групп, что подтверждает его роль как маркера XCH. У пациентов без клинических признаков XCH NT-proBNP также оказался выше нормы, что свидетельствует о наличии скрытой XCH, наличии ДДЛЖ. У пациентов более молодого возраста (менее 60 лет) уровень NT-proBNP оказался относительно более низким, что, вероятно, обусловлено меньшей длительностью течения коморбидной патологии и менее тяжелым течением ХОБЛ.
- 4. Средний уровень эндотелина-1 у пациентов всех групп в исследовании был выше нормы, что подтверждает наличие эндотелиальной дисфункции и свидетельствует о ее роли в развитии ХСН. Повышенный уровень эндотелина-1 у пациентов 2 группы подтверждал наличие скрытой, компенсированной ХСН. Уровень эндотелина-1 оказался выше у пациентов 2 группы, чем у пациентов 3 группы, что, вероятно, обусловлено более длительным течением коморбидной патологии и более тяжелым течением ХОБЛ.
- 5. По данным ЭХО-КГ: несмотря на то, что пациенты с выраженными клиническими проявлениями ХСН имели как сохраненную, так и промежуточную и низкую ФВ, средний показатель ФВ у всех обследованных пациентов был сохраненный (более 50%), т.е. сохраненная ФВ не всегда предполагает отсутствие ХСН.

6. По результатам нашего исследования с нарастанием степени тяжести ХОБЛ прогрессирует диастолическая дисфункция левого желудочка, что подтверждает вклад ХОБЛ в развитие ХСН.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

По результатам нашего исследования можно предположить, что не всегда отсутствие клинических признаков ХСН с сохраненной ФВ может исключить наличие скрытой ХСН, в связи с этим рекомендуется у пожилых больных ХОБЛ использовать комплексный подход к диагностике ХСН, включая ЭХО-кардиографическое исследование с определением размеров камер сердца, фракции выброса, ДЛА, ДДЛЖ, а также маркеров сердечной недостаточности: главным образом эндотелина-1, NT-proBNP, которые обладают высокой чувствительностью для диагностики даже скрытой ХСН у пожилых больных ХОБЛ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АХП антихолинергические препараты

ИАПФ ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС ишемическая болезнь сердца

ДЛА давление в легочной артерии

ДДЛЖ дистолическая дисфункция левого желудочка

ЖЕЛ жизненная емкость легких

КДО ЛЖ конечный диастолический объем левого желудочка

КСО ЛЖ конечный систолический объем левого желудочка

ЛЖ левый желудочек

ЛЖдиас размер левого желудочка в диастолу

ЛЖсис размер левого желудочка в систолу

ЛПВП липопротеиды высокой плотности

ЛПНП липопротеиды низкой плотности

ОФВ1 объем форсированного выдоха за 1 секунду

ПОС пиковый объем выдоха за 1 сек

СМИС статусметрические информационные системы

СН сердечная недостаточность

СРБ С - реактивный белок

ССЗ сердечно-сосудистые заболевания

ФВ фракция выброса

ФВД функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ форсированная жизненная емкость легких

ФК функциональный класс

ХОБЛ хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН хроническая сердечная недостаточность

ЭС экспертные системы

ЭХО-КГ эхо-кардиография

BNP мозговой натрийуретический пептид

GOLD глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких

NT-proBNP N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида

NYHA Нью-Йоркская классификация сердечной недостаточности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Акимов А.Г. Лечение хронической сердечной недостаточности: современные российские и международные рекомендации/А.Г. Акимов, А.Г. Обрезан//СПб.: «ИнформМЕд», 2010. 360с.
- 2. Акрамова Э.Г. Эхокардиографические проявления хронической сердечной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких./Э.Г. Акрамова//Казанский медицинский журнал, 2013 г., том 94, №2.
- 3. Арутюнов А.Г. Особенности современной клинической картины синдрома острой декомпенсации кровообращения. Некоторые пути оптимизации медикаментозного лечения/А.Г. Арутюнов// Диссертация на соискание степени доктора медицинских наук. М.: 2016, 304с
- 4. Арутюнов А.Г. Влияние основных факторов риска у пациентов на прогноз при декомпенсации сердечной недостаточности/А.Г. Арутюнов, Д.О. Драгунов, Г.П. Арутюнов//Кардиология 2014; 54 №12: 37-43
- 5. Баймаканова Г.Е. Диагностическая и прогностическая значимость концевого Nотрезка мозгового натрийуретического пептида (NtproBNP) при обострении хронической обструктивной болезни легких/Г.Е. Баймаканова, С.Н. Авдеев//Пульмонология 6'2011, с. 80-86
- 6. Баймаканова Г.Е. Использование биомаркеров для диагностики сердечной дисфункции у больных ХОБЛ./Г.Е. Баймаканова, П.А. Зубаирова, С.Н. Авдеев// Респираторная медицина. -2011.-№1.-С.27-31.
- 7. Баймаканова Г.Е. Прогностические факторы летальности и повторных госпитализаций у больных хронической обструктивной болезнью легких./Г.Е. Баймаканова, П.А. Зубаирова, С.Н. Авдеев// Материалы конференции «Актуальные вопросы респираторной медицины», Москва 2010: 17.
- 8. Бакаев Р.Г. Особенности формирования, прогрессирования и результаты длительной медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда, и у пациентов с ХОБЛ и хроническим легочным сердцем /Р.Г. Бакаев// Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук Москва, 2010 г.

- 9. Бакаев Р.Г. Эффективность длительной терапии бронхолитиками, фенспиридом и иАПФ периндоприлом больных ХОБЛ и ХЛС./Р.Г. Бакаев, А.В. Струтынский, А.И. Сивцева А.И.//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. № 5. С. 66-73.
- 10. Батыралиев Т.А. Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность./Т.А. Батыралиев, С.А. Махмутходжаев, С.А. Патарая//Часть IV. Хронические заболевания легких. Кардиология. 2006. № 5. С. 77–88.
- 11. Белевский А.С. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ./Белевский А.С., ред.//Пересмотр 2011г. Пер. с англ. М.: РРО; 2012.
- 12. Беленков Ю.Н. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность./Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев//Сердечная недостаточность 2000, 2: 40—44.
- 13. Беленков Ю. Н. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижение, вопросы и уроки доказательной медицины./ Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев//Кардиология. 2008. № 48 (2). С. 6–16.
- 14. Березикова Е.Н. Клинико-генетические и нейрогормональные механизмы развития ишемического ремоделирования, апоптоза миокарда и сердечной недостаточности: инновационная стратегия персонализированной диагностики, профилактики и лечения./Е.Н. Березикова//Автореферат. Томск, 2014. С. 219-223.
- 15. Бородкин А.В. Особенности хронической сердечной недостаточности у больных с наличием и в отсутствие хронической обструктивной болезни лег-ких./А.В Бородкин, Н.А. Кароли, А.П. Ребров// Современные проблемы науки и образования № 4 / 2015.
- 16. Бугримова М.А. Мозговой натрийуретический пептид как маркер и фактор прогноза при хронической сердечной недостаточности./М.А. Бугримова, Н.М. Савина, О.С. Ваниева//Кардиология 2006;1:51—57
- 17. Ватутин Н.Т. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология./Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина// Укр. кардиол. журнал. 2006; 1: 101-6.

- 18. Гарднер Рой С. Сердечная недостаточность/Рой С. Гарднер, Тереза а. Мак-Донаг, Никола Л. Уолкер; пер. с англ.; под ред. проф. С.Н. Терещенко//. М.: МЕД-пресс-информ, 2014. 144-146 с.
- 19. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014г)/ пер. с англ. под ред. А.С. Белевского// М.: Российское респираторное общество, 2014г. 92 с., ил.
- 20. Голухова Е.З. Натрийуретические пептиды маркеры и факторы прогноза при хронической сердечной недостаточности/Е.З. Голухова, Н.Б. Теряева, А.М. Алиева//Креативная кардиология, № 1–2, 2007. с. 126- 133.
- 21. Дворецкий Л.И. Анемии у людей пожилого возраста./Л. И. Дворецкий//Российский медицинский журнал, номер 16., 1999. М. 772с
- 22. Дворецкий Л. И. Ведение пожилого больного ХОБЛ/Л. И. Дворецкий.// М.: Д 24 Литтерра, 2005. 27-36 с.
- 23. Дергаева А. Е. Профилактика социального исключения пожилых людей в современном российском обществе./Дергаева А. Е.//Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата социологических наук. Санкт-Петербург 2013, 34 с.
- 24. Драпкина О.М. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления/О.М. Драпкина, Л.О. Палаткина//Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014; 3: с. 317-321.
- 25. Камышникова Л. А. Лечение диастолической дисфункции при хронической сердечной недостаточности/Л. А. Камышникова, О. А. Ефремова// Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. № 4 (75) / том 9 / 2010. с. 11-16.
- 26. Кароли Н.А. Некоторые аспекты формирования хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезни легких/Н.А. Кароли, А.В. Бородкин, А.П. Ребров//Кардиология. 2016; № 8. Том 56. С 73-78.

- 27. Кароли Н.А. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких./Н.А. Кароли, А.П. Ребров//Клиническая медицина. 2005; 9: 10-16.
- 28. Кароли Н.А. Диагностика хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких./Н.А. Кароли, А.В. Бородкин, А.П. Ребров/Клиническая медицина. 2015. № 5. С. 50–56.
- 29. Кравчун П.Г. Взаимосвязь бронхообструкции с диастолической дисфункцией левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких./П.Г. Кравчун., В.Ю. Делевская//Вестник ВГМУ, 2014, Том 13, № 4. С. 48-53.
- 30. Кукес В.Г. Эффективность и безопасность различных бета-блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертонией и сопутствующими сахарным диабетом и обструктивными заболеваниями легких/В.Г. Кукес, О.Д. Остроумова О.Д., В.И. Мамаев//Терапевтический архив. 2003г №8. с. 43-47.
- 31. .Мазур Н.А. Диастолическая форма сердечной недостаточности (этиология и патогенез)/Н.А. Мазур//В кн.: Диастолическая дисфункция миокарда. М: Российская медицинская академия последипломного образования; 2001, с. 3—11.
- 32. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность 2013; 81: 1 94.
- 33. Некрасов А.А. Эндотелин-1 в развитии легочной гипертензии и ремоделировании сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких/А.А. Некрасов, А.Н. Кузнецов, О.В. Мельниченко//Медицинский альманах № 3, 2011. с. 120-122.
- 34. Никитин В.А. Комбинированная терапия бисопрололом и амлодипином у больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией./В.А. Никитин, Е.В. Гостева, Л.В. Пышнограева//Пульмонология. Том 25, №4. 2015: 440-445.
- 35. Ольбинская, Л. И. Суточный профиль АД при хроническом обструктивном заболевании легких и при их сочетании с артериальной гипертензией /Л. И. Оль-

- бинская, А. А. Белов, Ф.В. Опаленов//Российский кардиологический журнал. -2000. -№ 2. C. 20-25.
- 36. Постникова Л.Б. Особенности содержания эндотелина-1 и эндобронхиальной концентрации метаболитов оксида азота при хронической обструктивной болезни легких/ Л.Б. Постникова, Н.И. Куйбышева, Р.З. Миндубаев// Пульмонология. 2010. № 3. С. 108-112.
- 37. Прибылов С.А. Диагностика, нейрогуморальные механизмы, лечение эндотелиальной дисфункции и легочной гипертензии при сердечной недостаточности различной этиологии в клинике внутренних болезней/С.А. Прибылов// Автореферат. Курск, 2009- С. 323
- 38. Прибылов С. А. Легочная гипертензия и диастолическая дисфункция сердца у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ пожилого возраста /С.А. Прибылов, Б.Д. Жидких, О.Ю. Прусакова// Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2009. № 4. С. 80-88.
- 39. Прибылов С.А. Системная дисфункция эндотелия у больных хронической об-структивной болезнью легких./С.А. Прибылов, С.А. Сироткин С.А.// Российский биомедицинский журнал, том 8, 2007, С. 41 48.
- 40. Разоренов Г.И. Статусметрические информационные системы (СМИС) для классификации и анализа состояний сложных объектов и извлечения знаний из баз данных, полученных по результатам мониторинга этих объектов /Г.И. Разоренов// Научн. конф. Информационные технологии, информационно-измерительные системы и приборы в исследовании сельскохозяйственных процессов. Новосибирск: СибФТИ, 26-27 октября 2000. С. 255-266.
- 41. Разоренов Г.И. Автоматизированная количественная оценка и анализ состояния организма (медицинская статусметрия)/Г.И. Разоренов, Г.А. Поддубский// Л.: Препринты ЛИИАН, 1985. Ч1. 148 с.; 1986. Ч.2. 48 с.
- 42. Разоренов Г.И., Поддубский Г.А. Автоматизированный отбор признаков при классификации объектов/Г.И. Разоренов, Г.А. Поддубский// Заводская лаборатория. 1985. № 7. С. 48-50.

- 43. Ройтер Г.Е. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система: учеб. пособие/Г.Е. Ройтер, А.В. Струтынский// 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпрессинформ, 2011. 853-859
- 44. Сальников А.С. Пептид NT-proBNP маркер сердечно-сосудистой патологии. Новый набор реагентов «NTproBNP ИФА Бест»/А.С. Сальников, М.Ю. Рукавишников, Н.Н. Сорокина//Новости «Вектор-Бест». №1 (59). 2011. С. 2-5.
- 45. Сапрыгин Д.Б. Клиническое значение определения мозгового натрийуретического пептида (аминотерминального фрагмента) NTproBNP при кардиоваскулярной патологии/Д.Б. Сапрыгин, В.А. Мошина// Лабораторная медицина №8, 2006.
- 46. Сильвестров В.П. Хроническое легочное сердце: механизмы формирования и прогрессирования./В.П. Сильвестров, Ю.А. Суворов, С.Н. Семин// Терапевтический архив. 1991; 3: с. 103-108.
- 47. Сироткин С.А. Эндотелиальная дисфункция и эндотелин в патогенезе и лечении хронической сердечной недостаточности различной этиологии при циррозе печени и хронической обструктивной болезни легких./С.А. Сироткин// Автореферат. Воронеж 2007.
- 48. Терещенко С.Н. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности./С.Н.Терещенко, И.В. Демидова, Л.Г. Александрия// Сердечная недостаточность 2000, 2: 61—65.
- 49. Федотов П.А. Сердечная недостаточность у пациентов, имеющих хроническую обструктивную болезнь легких. Возможности применения бетаадреноблокаторов/П.А. Федотов//Автореферат и диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук. г.Сакт-Петербург, 2010г. с. 21.
- 50. Фомин И.В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации данные ЭПОХА– ХСН./ И.В. Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев// Журнал Сердечная Недостаточность. 2006. 7(3). С. 112–115.
- 51. Харитоненко Е.Ю. Клиническое течение хронической обструктивной болезни легких у лиц старческого возраста ветеранов Великой отечественной вой-

- ны. Оценка функционального статуса и качества жизни./Е.Ю. Харитоненко// Автореферат. Санкт-Петербург, 2008 21с.
- 52. Чесникова А.И. Концептуальный подход к пониманию патогенеза и лечения сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких./А.И. Чесникова// Диссертация на соискание степени доктора медицинских наук. Ростов-на-Дону. 2005. 288 с.
- 53. Чучалин А.Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких/А.Г. Чучалин и соавторы// Пульмонология, 2014: № 3: 15-36.
- 54. Шабалин А.В. Структурно-функциональное состояние сердца и периферических сосудов при артериальной гипертензии в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких в динамике лечения/А. В. Шабалин [и др.] // Пульмонология.— $2010. \mathbb{N} 5. \mathbb{C}. 61-68.$
- 55. Шварцман З.Д. Формирование «Хронического полиморбидного сердца» при сочетании хронической обструктивной болезни легких с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца./З.Д. Шварцман, Е.Ю. Харитоненко, Т.И. Палий// Очерки гериатрической кардиологии. Издательство РГПУ им. А.И. Герцена. СПб, 2016 55-57с.
- 56. Эхокардиография. Практическое руководство/ Элисдэйр Райдинг; пер. с англ. 3-е изд. М.:МЕД-пресс-информ, 2013. 280 с.
- 57. Caram L. M. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease / L. M. Caram [et al.] // Clinics (Sao Paulo). 2013 Jun. Vol. 68, N 6. P. 772- 776.
- 58. Barber J.A. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management./J.A. Barber., I. Blanco// Drugs. 2009. Jun. 18. № 69 (9). P. 1153-1171.
- 59. Barbera J.A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease./J.A. Barbera, V. Peinado, S. Santos// Eur Respir J 2003; 21: 892-905.

- 60. Barsukov A.E. The endothelium dysfunction: principles of diagnosis and clinical significance in obliterating atherosclerosis of the peripheral arteries /A.E. Barsukov, N.A. Makhnov// Vestn. Khir. Im I I Grek. 2005. Vol. 164. P. 102-104.
- 61. Beghe B. Echocardiography, spirometry, and systemic acute-phase inflammatory proteins in smokers with COPD or CHF: an observation study/B. Beghe., A. Verduri, B. Bottazzi// PLoS One 2013; 8 (11):e80166.
- 62. Boffa G.M. Correlations between clinical presentation, brain natriuretic peptide, big endothelin-1, tumor necrosis factor-alpha and cardiac troponins in heart failure patients /G.M. Boffa., M. Zaninotto, E. Bacchiega// Ital. Heart J. 2005. Vol. 6. P. 125-132.
- 63. Bohm F. Endothelin receptor blockade improves endothelial function in atherosclerotic patients on angiotensin converting enzyme inhibition /F. Bohm., E. Beltran, J. Pernow// J. Intern. Med. 2005. Vol. 257. P. 263-271.
- 64. Bolignano D, Zoccali C: Vasopressin beyond water: implications for renal diseases./D. Bolignano, C. Zoccali// Curr Opin Nephrol Hypertens 2010; 19: 499 504
- 65. Burgel, P.-R. Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease./P.-R. Burgel// American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2012. 186(10): p. 936-937.
- 66. Campo G. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Ischemic Heart Disease Comorbidity: Overview of Mechanisms and Clinical Management./G. Campo, R. Pavasini, M. Malagù// Cardiovasc Drugs Ther. − 2015. Apr. − № 29(2). − P. 147−57.
- 67. Chang A.M. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence/A.M. Chang, A.S. Maisel, J.E. Hollander// Heart Fail. Clin. 2009. V. 5 (1). P. 25–35.
- 68. Chang C.L. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD./C.L. Chang, S.C. Robinson, G.D. Mills// Thorax 2011; 66: 764–768.
- 69. Cheever K.H. An overview of pulmonary arterial hypertension: risks, pathogenesis, clinical manifestations, and management /K.H. Cheever// J. Cardiovasc. Nurs. 2005. Vol. 20. P. 108-116.

- 70. Curkendall S.M. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients./S.M. Curkendall., J. DeLuise, J.K. Jones// Ann Epidemiol. − 2006. − № 16. − p. 63–70.
- 71. De Miguel Diez J. The association between COPD and heart failure risk: a review./Diez J. De Miguel// Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2013; 8: 305-312.
- 72. Dieplinger B. Prognostic value of established and novel biomarkers in patients with shortness of breath attending an emergency department./B. Dieplinger, A. Gegenhuber, G. Kaar// Clin. Biochemistry. 2010. 43. 714719
- 73. Donohue J.F. Once daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium./J.F. Donohue, C. Fogarty, J. Lotvall// Am J Respir Crit Care Med 2010;182:155 62.
- 74. Egred M. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstractive pulmonary disease./M. Egred, S. Shaw// Q J Med 2005; 98: 493-497
- 75. Felker G.M. Rationale and Design of the GUIDEIT Study: Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure./G.M Felker, T. Ahmad// J Am Coll Cardiol HF 2014; 2:457–65.
- 76. Filippatos G. International Registry to assess medical Practice with longitudinal observation for Treatment of Heart Failure (REPORT-HF): rationale for and design of a global registry./G. Filippatos, S.S. Khan, A.P. Ambrosy// Eur J Heart Fail 2015;17: 527–533.
- 77. Gao Y. Evaluation of right ventricular function by 64-row CT in patients with chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale./Y. Gao// Eur J Radiol, 2012. 81(2): p. 345-53.
- 78. Gaziano A. Thomas. Harrison's principles of Internal Medicine./A. Thomas Gaziano, J. Gaziano// 18rd ed. New York/London/Sydney: McGraw Hill Companies, Inc. 2012: 1811
- 79. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control, World Health Organization, Geneva 2011.

- 80. Grasso S. Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to detect acute cardiac dysfunction during weaning failure in difficult-to-wean patients with chronic obstructive pulmonary disease./S. Grasso, A. Leone// Crit. Care Med. 2007; 35: 96-105)
- 81. Horio T. Heart failure and circulatory peptides /T. Horio// Nippon Naika Gakkai Zasshi. 2005. Vol. 94. P. 201-207.
- 82. Jessup M. 2009 Focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation./M. Jessup, WT. Abraham// Circulation 2009; 119: 1977-2016
- 83. Khan I.A. Role of endothelin-1 in acute myocardial infarction /I.A. Khan// Chest. 2005. Vol. 127. P. 1474-1476.
- 84. Kwon Y.S. Plasma C-reactive protein and endothelin-1 level in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension./Y.S. Kwon, S.Y. Chi// J Korean Med Sci. 2010. Oct. № 25 (10). P. 1487-1491.
- 85. Ky B. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure./B. Ky, French B.// Circ. Heart Fail. 2012, 5, 183–190.
- 86. Lacoma A. Biomarkers in the management of COPD./A. Lacoma, C. Prat, F. Andreo// Eur. Respir. Rev. 2009; 18 (112): 96-104.
- 87. Le Jemtel T.H. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure./T.H. Le Jemtel, M. Padeletti// Am Coll Cardiol. 2007. Jan 16. N 49(2). P. 171–80.
- 88. Lu. Y. Systemic inflammation, depression and obstructive pulmonary function: a population-based study./Y. Lu.// Respiratory Research, 2013. 14(1): p. 53.
- 89. Marco M. C. A Novel Cardiac Bio-Marker: ST2: A Review./ M.C. Marco, F. Cortese, M. Gesualdo// Molecules 2013, 18, 15314-15328.
- 90. Marques S. Biomarkers of functional class in systolic heart failure: The relevance of copeptin./S. Marques// Next Document Rev Port Cardiol. 2012;31:701-10.
- 91. Marti C.N. Endothelian dysfunction, arterial stiffness, and heart failure./C.N. Marti, M. Gheorghiade// J Am Coll Cardiol 2012; 60 (16): 1455-1469.

- 92. Masson S. Val-HeFT Investigators. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)./S. Masson, R. Latini// J. Am. Coll. Cardiol. 2008, 52: 997–1003.
- 93. Miller J. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. /J. Miller//Respiratory medicine, 2013. 107(9): p. 1376-1384.
- 94. Ni H. Managed care and outcomes of hospitalization among elderly patients with congestive heart failure./H. Ni, D.J. Nauman// Arch Intern Med. − 1998. − № 158. − P. 1231–1236.
- 95. Pazoz-López P. The causes, consequences, and treatment of left or right heart failure./P. Pazoz-López// Vasc Health Risk Manag, 2011;7: 237-254.
- 96. Ravi V. ST2: A Novel Remodeling Biomarker in Acute and Chronic Heart Failure./V. Ravi., Jr. Januzzi// Curr Heart Fail Rep, 2010, 7: 9–14.
- 97. Ross J. Recent national trends in readmission rates after heart failure hospitalization./J. Ross, J. Chen// Circ Heart Fail. $-2010. N_{\odot} 3. P. 7-103.$
- 98. Rutten F.H., Diagnosis and management of heart failure in COPD, in COPD and Comorbidity./F.H Rutten// European Respiratory Society Journals Ltd.2013 p. 50-63.
- 99. Singh S. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials./S. Singh, YK. Loke// BMJ 2011;342:d3215
- 100. Smith B.M. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study./B.M. Smith//Circulation, 2013. 127(14): p. 1503-11, 1511e1-6.
- 101. Swedberg K. Pure heart rate reduction: further perspectives in heart failure./ K. Swedberg// Eur. Heart J. -2007. No 9. P. 20-24.
- 102. Szwejkowskil B.R. Pulmonary hypertension predicts all-cause mortality in patients with heart failure: a retrospective cohort study. /B.R Szwejkowskil, D.H.J. Elder//Eur J Heart Fail 2012; 14: 162-167;
- 103. Vogelmeier C. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD./C. Vogelmeier, B. Hederer// N Engl J Med 2011;364:1093 103.

- 104. Waldreus N. Thirst in heart failure: a systematic literature review/N. Waldreus, RG. Hahn//. Eur J Heart Fail 2013; 15: 141-149.
- 105. Weitzenblum E. Prognosis value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease./E. Weitzenblum, C. Hirth, A. Ducolone// Thorax 1981; 36:752 758.
- 106. Wensel, R. Prognosis in patients with chronic heart failure: it's the way they breathe that matters./R. Wensel// Heart, 2014. 100(10): p. 754-5
- 107. Woodhead M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections full version/M. Woodhead, F. Blasi// Clin Microbiol Infect. 2011; 14 (Suppl 6): E1-E59.
- 108. Zeng, Q. Update in diagnosis and therapy of coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure./Q. Zeng, S. Jiang// J Thorac Dis, 2012. 4(3): p. 310-5.
- 109. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure//European Heart Journal (2016) 37, 2168