

ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ПРОГРЕСУВАННЯ ХОЗЛ В УМОВАХ КОМОРБІДНОСТІ

Оспанова Т.С., Семідоцька Ж.Д., Чернякова І.О., Авдєєва О.В.,
Піонова О.М., Трифонова Н.С.

Харківський національний медичний університет, м Харків, Україна

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається важливою причиною захворюваності, смертності та витрат на охорону здоров'я в усьому світі. Поширеність ХОЗЛ у всьому світі коливається від 7% до 25% дорослого населення віком понад 40 років [9, 8].

На теперішній час актуальним залишається питання щодо асоціації легеневої гіпертензії (ЛГ) у хворих на ХОЗЛ з ризиком повторних госпіталізацій, погіршенням прогнозу та збільшення витрат охорони здоров'я на лікування цієї категорії хворих [1]. Відповідно до сучасних рекомендацій Європейської асоціації кардіологів та Європейської асоціації пульмонологів (ESC/ERS, 2015), ЛГ визначається як підвищення середнього легеневого артеріального тиску (СТЛА) ≥ 25 мм рт.ст. у спокої [6]. ЛГ має міждисциплінарну природу, тобто це патофізіологічний стан, який супроводжується підвищенням легеневого судинного опору і може ускладнювати більшість серцево-судинних та респіраторних захворювань. У формуванні ЛГ приймають участь численні механізми, які реалізуються одночасно та послідовно на генетичному, молекулярному та системному рівнях [6]. До механізмів розвитку ЛГ відносять дисфункцію ендотелію, що супроводжується зниженням синтезу вазодилатуючих антипроліферативних медіаторів (оксиду азоту, простагліцину, простагландину E₂) і підвищенням рівня вазоконстрикторів (ангіотензин, ендотелін-1); альвеолярну гіпоксію та хронічну системну артеріальну гіпоксію, що призводить до вазоконстрикції; системну запальну реакцію за участю цитокінів і молекул адгезії. а також зміну тиску наповнення лівого серця; серцевого викиду та гематокриту [3, 6].

Згідно з класифікацією ESC/ERS (2015) ЛГ за особливостями гемодинаміки малого кола кровообігу ЛГ, що викликана захворюваннями легень відноситься до прекапілярної ЛГ, а ЛГ внаслідок захворювання лівих відділів серця відноситься до посткапілярної ЛГ [6].

Таким чином, існують загальні механізми розвитку ЛГ при ХОЗЛ та кардіоваскулярних хворобах, що пояснює її стійку асоціацію зі збільшенням кардіоваскулярного ризику [3].

Метою роботи було вивчення особливостей перебігу ХОЗЛ в умовах коморбідності залежно від наявності легеневої гіпертензії.

Матеріали та методи: Було обстежено 124 пацієнта з ХОЗЛ, що знаходились на лікуванні у пульмо-алергологічному відділенні з імунологічними та терапевтичними ліжками КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня». Діагноз ХОЗЛ було встановлено згідно з критеріями GOLD 2020 [7] та наказами МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. і № 555 від 27.06.2013 р. [4, 5].

Усі пацієнти були розподілені на 4 групи залежно від групи ХОЗЛ: 1 групу склали пацієнти з ХОЗЛ групи А – 1 пацієнт (0,8%), групи В – 41 (33,06%)

пацієнт, групи С - 58 (46,77%) пацієнтів та групи D -24 пацієнтів (19,35%). Результати отримані під час аналізу групи А в статті не наводимо в зв'язку з малочисельністю вибірки.

Усім пацієнтам проводилося стандартне клініко - лабораторне обстеження, пульсоксиметрія, анкетування за шкалами мМДР і ТОХ, тест 6- ти хвилинною ходьбою, визначення антропометричних показників за стандартними методиками.

Кількісний рівень С-реактивного білка (СРБ) в сироватці крові визначали імунотурбідиметричним методом.

Дослідження ФЗД здійснювалася на підставі реєстрації відношення потік - об'єм під час маневру форсованого видиху за допомогою комп'ютерного спірометра «Спіроком», який калібрується самостійно.

Для оцінки структурно-функціонального стану міокарда виконано стандартні ультразвукові дослідження з використанням апарату для трансторакального ультразвукового дослідження серця WPhilips HDI - 11. Вивчено наступні морфологічні показники: кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ), кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) і міжшлуночкової перетинки (ТМШП), кінцевий систолічний діаметр лівого передсердя (КСД ЛП), кінцевий діастолічний розмір правого шлуночка (КДР ПШ) й кінцевий систолічний діаметр правого передсердя (КСД ПП). Досліджено також функціональні показники: фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), середній тиск у легеневій артерії (СТЛА).

Статистична обробка результатів обстеження здійснена за допомогою пакета Statistica 10. Результати проведених досліджень проаналізовані методами параметричної статистики. Перевірка гіпотези про рівність середніх величин у досліджених вибірках проводилася за допомогою t-критерію Стьюдента. Для оцінки параметрів зв'язку показників використовували метод лінійного зв'язку між двома величинами з визначенням коефіцієнта Пірсона (r). Рівні аналізованих показників представлені як середні величини \pm стандартне відхилення ($M \pm SD$). Розбіжності між показниками визнавалися вірогідними при значенні довірчого інтервалу понад чи рівному 95% ($p < 0,05$).

Результати дослідження: Було обстежено 124 пацієнта з ХОЗЛ та коморбідною патологією, серед них 45,96% жінок ($n=57$) та 54,03% чоловіків ($n=67$). Середній вік склав $59,24 \pm 10,43$ років; $58,25 \pm 9,92$ років у чоловіків $60,4 \pm 10,96$ років у жінок. Тривалість ХОЗЛ у загальній вибірці склала $7,6 \pm 6,31$ років, серед них у чоловіків - $8,15 \pm 6,49$ років та жінок - $5,34 \pm 6,09$ років.

Діагноз ІХС було встановлено у 76 пацієнтів (61,29% від усіх пацієнтів), серед них у 19,74% пацієнтів встановлено стабільну стенокардію і у 9,21% пацієнтів в анамнезі зареєстровано інфаркт міокарда. ГХ було виявлено у 59,68% пацієнтів ($N=74$). 12% пацієнтів страждали на цукровий діабет типу 2, у 29,03% пацієнтів констатовано ожиріння різного ступеня тяжкості, 19,35% пацієнтів мали надлишкову масу тіла.

Відсутність ознак легеневої недостатності спостерігалась у 13,7% (n=17) пацієнтів на ХОЗЛ, легенева недостатність I ступеня діагностовано у 32,26% (n=40) пацієнтів, легенева недостатність II ступеня - у 41,13% (n=51) пацієнта та легенева недостатність III ступеня - у 12,9% (n=16) пацієнтів.

Найбільша тривалість ХОЗЛ виявлена в групі D ($11,08 \pm 7,06$ років), що вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялось від тривалості ХОЗЛ групи С ($8,17 \pm 6,38$ років) та групи В ($4,84 \pm 4,34$ років).

Найбільша частота загострень спостерігається у пацієнтів групи D ($2,87 \pm 1,12$ на рік) порівняно з іншими групами ХОЗЛ ($p < 0,05$), та тенденцію до збільшення з прогресуванням тяжкості ХОЗЛ (у групі В - $1,20 \pm 0,58$ на рік та С ($1,48 \pm 1,23$ на рік).

Виявлено тенденцію до зменшення маси тіла із прогресуванням захворювання, про що свідчить зменшення ІМТ залежно від групи ХОЗЛ. А саме, ІМТ в групі D склав $24,53 \pm 8,03$ кг/м², що вірогідно менше ніж в інших групах ($p < 0,05$), у пацієнтів групи С - $26,35 \pm 6,79$ кг/м², у пацієнтів групи В - $27,64 \pm 7,18$ кг/м²

Аналіз структури коморбідної кардіоваскулярної патології у хворих на ХОЗЛ залежно від групи свідчить, що питома вага хворих на ІХС вірогідно ($p < 0,05$) збільшується відповідно до збільшення тяжкості ХОЗЛ. Так, 75% пацієнтів з ХОЗЛ групи D страждали на супутню ІХС (45,83% - дифузний кардіосклероз, 29,17% - стабільну стенокардію, серед яких у 12,5% в анамнезі констатовано інфаркт міокарду), 65,52% пацієнтів з ХОЗЛ групи С страждали на супутню ІХС (55,17% - дифузний кардіосклероз, 10,34% - стабільну стенокардію, серед яких у 5,17% в анамнезі констатовано інфаркт міокарду) і 46,34% пацієнтів з ХОЗЛ групи В страждали на супутню ІХС (41,46% - дифузний кардіосклероз, 4,88% - стабільну стенокардію, серед яких у 2,44% в анамнезі констатовано інфаркт міокарду). Поряд з цим, в структурі коморбідної патології у хворих на ХОЗЛ виявлено ГХ у 62,5% хворих групи В, у 55,17% - групи С і у 66,67% - групи D.

У пацієнтів із ХОЗЛ відзначалося значуще посилення виразності симптомів за результатами мМДР і оціночного тесту САТ відповідно до збільшення тяжкості ХОЗЛ і зростанням рівня ЛГ. Результати функціональних навантажувальних проб свідчать про зниження толерантності до фізичного навантаження відповідно до зростання тяжкості ХОЗЛ і ЛГ. Дані відповідно до груп ХОЗЛ наведено у табл.1.

Отримані данні свідчать проте, що клінічні симптоми і ознаки, які вказують на наявність ЛГ, виразність задишки за результатами мМДР, оціночний тест ТОХ, зниження толерантності до фізичного навантаження, десатурація крові збільшувалися відповідно до появи і зростання тяжкості ХОЗЛ та ЛГ (табл.1, табл.2).

Поряд з цим, найбільш значущі порушення функції зовнішнього дихання спостерігались відповідно до збільшення тяжкості ХОЗЛ та ЛГ. Середні спірометричні показники (ОФВ₁) в групах залежно від групи ХОЗЛ відповідали II ступеню бронхообструкції в групі В ($67,58 \pm 17,57\%$ від належних), III

ступеню – в групі С ($49,50 \pm 19,07\%$ від належних) і IV ступеню - в групі D ($29,50 \pm 11,97\%$ від належних).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика показників функціонального стану дихальної системи у пацієнтів з ХОЗЛ залежно від групи

Показники	Група В	Група С	Група D	p
Тест 6хв, м	$398,75 \pm 83,61$	$333,28 \pm 113,48^*$	$160,58 \pm 117,8^{** \#}$	$<0,001$
мМДР, бали	$2,54 \pm 0,71$	$2,67 \pm 1,12$	$3,50 \pm 0,72^{** \#}$	$<0,001$
ТОХ, бали	$13,80 \pm 3,03$	$15,00 \pm 6,48^*$	$23,38 \pm 5,94^{** \#}$	$<0,001$
SpO ₂ , %	$94,10 \pm 2,48$	$93,45 \pm 2,60^*$	$88,88 \pm 6,12^{** \#}$	$<0,01$
Примітки: *— вірогідність відмінностей в групах В і С; ** — вірогідність відмінностей в групах В і D, # — вірогідність відмінностей в групах С і D				

Виявлено вірогідне ($p < 0,05$) зниження відношення ОФВ1/ФЖЕЛ відповідно до тяжкості ХОЗЛ і ЛГ (група В - $102,29 \pm 16,06$, група С - $90,54 \pm 20,72$ і група D $57,00 \pm 11,87$). Отримані результати не суперечать результатам проведених досліджень.

СТЛА в середньому серед усієї когорти хворих на ХОЗЛ складала $27,82 \pm 13,07$ мм рт.ст. Ознаки підвищення тиску у легеневій артерії у спокої спостерігалось у $54,84\%$ обстежених хворих, СТЛА в середньому у цих хворих складав $35,12 \pm 8,33$ мм рт.ст., тобто переважна кількість хворих на ХОЗЛ мали помірну ЛГ, що співпадає з даними іншого дослідження [2].

Підвищення СТЛА виявлено у хворих на ХОЗЛ групи С та групи D, при тому у хворих групи В та групи А рівень СТЛА залишався у межах норми (табл.2).

Порівняльний аналіз наявності ЛГ залежно від групи ХОЗЛ свідчить, що найбільша відносна кількість хворих (75%) з наявністю ЛГ виявлена серед хворих групи D (серед яких ЛГ I ступеня – $54,17\%$ хворих і ЛГ II ступеня – $20,83\%$ хворих), менше ($60,34\%$) у хворих групи С (серед яких ЛГ I ступеня – $53,45\%$ хворих, ЛГ II ступеня – $3,45\%$ хворих і ЛГ III ступеня – $1,72\%$ хворих) і найменша – у хворих групи В (серед яких ЛГ I ступеня – $36,59\%$ хворих і ЛГ II ступеня – $2,44\%$ хворих).

Численні клінічні дослідження дозволили зробити висновок щодо СТЛА у пацієнтів з респіраторною патологією: зазвичай, він не великий, досягає не більше $35-45$ мм рт.ст. з повільним прогресуванням (2 мм рт.ст. протягом $2-3$ років в середньому). Водночас навіть невелике підвищення тиску в ЛА у хворих на ХОЗЛ може мати прогностичне значення, особливо за умови наявності низького серцевого викиду [6]. Рівень СТЛА $> 35-45$ мм рт.ст. є рідкісним ($3\% - 13\%$) у хворих на ХОЗЛ [10] і повинен спричиняти пошук додаткової причини ЛГ, наприклад, хвороби лівих відділів серця, нічного обструктивного апное або тромбоемболії легеневої артерії.

Порівняльний аналіз показників гемодинаміки свідчить про тенденцію до збільшення КДО ЛШ, КСО ЛШ, КДР ЛШ, КСР ЛШ, ТЗСЛШ, ТМШП, КСД ЛП, КДР ПШ, КСД ПП у хворих на ХОЗЛ зі зростанням важкості захворювання, при тому середні значення більшості показників, що відображають структурно-функціональний стан лівих камер серця, залишаються в межах норми, за винятком таких показників, як КСР ЛШ, КСД ЛП, ТЗСЛШ та ТМШП. Спостерігається тенденція зменшення скоротливої здатності лівого шлуночка, зниження ФВ лівого шлуночка, відповідно до прогресування ХОЗЛ. При порівнянні показників, що відображають структурно-функціональний стан правих камер серця, виявлено тенденцію до збільшення КДР ПШ і КСД ПП відповідно до зі зростанням важкості захворювання.

Середній рівень СРБ вірогідно зростав відповідно до того, як збільшувалась тяжкість ХОЗЛ та ЛГ. Тобто, в групі В хворих на ХОЗЛ складав $5,55 \pm 4,50$, в групі С - $6,00 \pm 2,85$ і в групі D $9,64 \pm 9,22$, що підтверджує значення СРБ як показника системності запального процесу при ХОЗЛ, який приймає участь у патогенезі формування ЛГ.

Дослідження показників гемодинаміки виявило збільшення процесів ремоделювання правих і лівих відділів серця, систолічної, діастолічної дисфункції обох шлуночків і збільшенням ступеня тяжкості ЛГ (табл.2).

Таблиця 2

Порівняльна характеристика структурно-функціональних показників серця залежно від групи ХОЗЛ

Показники	Група В	Група С	Група D	p
КДО ЛШ, мл	$126 \pm 39,22$	$131 \pm 44,37$	$147 \pm 47,22$	<0,5
КСО ЛШ, мл	$38,5 \pm 10,9$	$43,3 \pm 16,48$	$48,77 \pm 16,28^{**}$	<0,01
КДР ЛШ, мм	$51,25 \pm 7,29$	$50,53 \pm 8,73$	$53,77 \pm 7,18$	<0,8
КСР ЛШ, мм	$41,21 \pm 14,55$	$40,27 \pm 13,02$	$44,93 \pm 16,07$	<0,6
ФВ ЛШ, %	$63,46 \pm 5,05$	$60,9 \pm 7,07^*$	$58,75 \pm 6,54^{**}$	<0,02
ТЗСЛШ, мм	$11,82 \pm 1,73$	$11,35 \pm 2,13$	$12,38 \pm 1,38^{**} \#$	<0,04
ТМШП, мм	$11,93 \pm 1,61$	$11,68 \pm 2,52$	$12,83 \pm 1,63\#$	<0,04
СТЛА, мм рт. ст.	$25,20 \pm 8,46$	$27,26 \pm 9,40^*$	$35,08 \pm 13,45^{**}$	<0,005
КСД ЛП, мм	$38,35 \pm 4,67$	$39,93 \pm 6,27$	$43,56 \pm 6,48$	<0,5
КДР ПШ, мм	$26,40 \pm 6,54$	$26,23 \pm 9,52$	$31,33 \pm 8,81^{**} \#$	<0,002
КСД ПП, мм	$32,64 \pm 7,95$	$33,98 \pm 7,30$	$39,84 \pm 5,24^{**} \#$	<0,003
Примітки: *— вірогідність відмінностей в групах В і С; ** — вірогідність відмінностей в групах В і D, # — вірогідність відмінностей в групах С і D				

Кореляційний аналіз показників хворих на ХОЗЛ виявив наявність залежності між СТЛА і віком хворих ($r=0,26$), тривалістю ХОЗЛ ($r=0,33$), частотою загострень ($r=0,48$), результатами тесту 6-хв ($r=-0,30$), КДО ЛШ

($r=0,30$), КСО ЛШ ($r=0,40$), КДР ЛШ ($r=0,25$), КСР ЛШ ($r=0,18$), ФВ ЛШ ($r=-0,20$), ТЗСЛШ ($r=0,24$), ТМШП ($r=0,34$), КСД ЛП ($r=0,45$), КСД ПП ($r=0,52$), КДР ПШ ($r=0,40$), ОФВ₁ ($r=-0,48$), ФЖЕЛ ($r=-0,36$), відношенням ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r=-0,29$), SpO₂, ($r=-0,31$), ТОХ ($r=0,20$) та мМДР ($r=0,24$), $p < 0,05$.

Кореляційний аналіз показників хворих на ХОЗЛ групи В свідчить, про наявність кореляцій СТЛА із віком хворих ($r=0,45$, $p=0,003$), частотою загострень ($r=0,37$, $p=0,022$), КДО ЛШ ($r=0,37$, $p=0,02$), КСО ЛШ ($r=0,43$, $p=0,02$), КДР ЛШ ($r=0,31$, $p=0,05$), КСР ЛШ ($r=0,45$, $p=0,003$), ФВ ЛШ ($r=-0,35$, $p=0,003$), ТМШП ($r=0,37$, $p=0,018$), КСД ЛП ($r=0,52$, $p=0,008$), КСД ПП ($r=0,45$, $p=0,003$) та КДР ПШ ($r=0,40$, $p=0,009$).

Кореляційний аналіз показників хворих на ХОЗЛ групи С свідчить, про наявність кореляцій СТЛА з частотою загострень ($r=0,29$, $p=0,025$), результатами тесту 6-хв ($r=-0,28$, $p=0,03$), КСД ПП ($r=0,46$, $p=0,0003$), ОФВ₁ ($r=-0,50$, $p=0,00006$) та відношенням ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r=-0,51$, $p=0,011$).

Виявлені зміни геометричних і функціональних показників серця та кореляційні взаємозв'язки дозволяють припустити, що у хворих на ХОЗЛ з коморбідною патологією наявні як прекапілярна так і посткапілярна ЛГ.

Висновки:

1. Отримано докази системного запального процесу при коморбідному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень, основним підґрунтям якого є гіпоксія.
2. Легенева гіпертензія є показником системності процесу зі залученням ремоделювання серця, системного запального процесу та хронічної системної артеріальної гіпоксії.
3. ЛГ у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень підсилює виразність клінічних проявів, порушень функції зовнішнього дихання та збільшує частоту загострень.
4. Ультразвукове дослідження серця має використовуватися як обов'язковий метод дослідження у хворих на ХОЗЛ з коморбідною патологією з метою прогностичного визначення перебігу захворювання.

Література

1. Влияние легочной гипертензии на течение и прогноз пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / С.Н. Авдеев, В.В. Гайнитдинова, Н.А. Царева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. - № 23 (6)ю – с.173-178
2. Гетман О.А. Оптимізація діагностики та лікування легеневої гіпертензії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічну хворобу серця на основі оцінки рівня остеопонтину, інтерлейкіну-2, -4: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.02 / О.А. Гетман; Харків. нац. мед. ун-т. - Харків, 2019. - 20 с.
3. Крахмалова Е.О. Легочная гипертензия у больных хроническим обструктивным заболеванием легких: механизмы развития и влияние на структурно-функциональное состояние сердца / Е.О. Крахмалова, Е.Н. Колесникова // Український пульмонологічний журнал. – 2017. – № 3. – с. 61-64.
4. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».
5. Наказ МОЗ України №555 від 27 червня 2013р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої)

медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічне обструктивне захворювання легенів».

6. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galiè, M. Humbert, J.-L. Vachier [et all] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37 (1). – p. 67–119, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>

7. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2020 Report. Available from [http:// goldcopd.org](http://goldcopd.org) // accessed January 2020.

8. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015/ GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators // Lancet. Respiratory medicine – 2017. – Vol.5 (9). – p. 691-706.

9. Mannino D.M. Global burden of COPD: risk factor prevalence, and future trends / D.M.Mannino, A.S.Buist // Lancet. – 2007. – Vol.370. – p. 765-773.

10. Shujaat A., Bajwa A.A., Cury J.D. Pulmonary Hypertension Secondary to COPD / A. Shujaat, A.A. Bajwa, J.D. Cury // Pulmonary Medicine. – 2012. – C. 16. - Available from: <https://doi.org/10.1155/2012/203952>