

Современные аспекты ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких

Вера Валерьевна Ли*, Наталья Юрьевна Тимофеева,
Владимир Семенович Задионченко, Татьяна Владимировна Адашева,
Нина Владимировна Высоцкая

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

В обзорной статье обсуждаются современные данные о влиянии патофизиологических характеристик хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на ремоделирование сердца при отсутствии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, факторов сердечно-сосудистого риска и хронической легочной гипертензии. Вопреки традиционным представлениям о преимущественном вовлечении в патологический процесс правых камер сердца у больных ХОБЛ результаты ряда исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют о непосредственном участии легочной гиперинфляции и эмфиземы в нарушениях диастолического наполнения и морфологических параметров левого желудочка (ЛЖ). Основным механизмом диастолической дисфункции ЛЖ у больных ХОБЛ с выраженной гиперинфляцией и эмфиземой является снижение преднагрузки на фоне ремоделирования легочного сосудистого русла, механическая компрессия камер сердца, которая повышает ригидность миокарда. Интересными, малоизученными и противоречивыми остаются вопросы гипертрофии миокарда ЛЖ у больных ХОБЛ без сопутствующей кардиальной патологии – легочная гиперинфляция, повышение жесткости сосудистой стенки и активация симпатoadренальной системы рассматриваются в качестве возможных факторов ее развития. Применение спекл-трекинг эхокардиографии позволяет выявлять субклинические нарушения систолической функции ЛЖ у больных ХОБЛ уже при умеренной степени бронхиальной обструкции и без сердечно-сосудистых заболеваний. К значимым патофизиологическим механизмам формирования систолической дисфункции относятся саркопения, обусловленная активацией системных воспалительных реакций с развитием нарушений энергетического обмена, и хроническая гипоксия. Современная бронходилатирующая терапия ХОБЛ позволяет уменьшать выраженность легочной гиперинфляции, в связи с чем необходимо активное изучение возможности воздействия фармакологической редукции легочных объемов на замедление развития и прогрессирования дисфункции миокарда.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, диастолическая дисфункция, систолическая дисфункция, левый желудочек, эмфизема, легочная гиперинфляция, саркопения.

Для цитирования: Ли В.В., Тимофеева Н.Ю., Задионченко В.С., Адашева Т.В., Высоцкая Н.В. Современные аспекты ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):379-386. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-379-386

Recent Aspects of Cardiac Remodeling in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Vera V. Lee*, Natalia Yu. Timofeeva, Vladimir S. Zadionchenko, Tatiana V. Adasheva, Nina V. Vysotskaya
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

The paper aimed to present evidence of the effect of some pathophysiological features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on cardiac remodeling in patients free of overt cardiovascular diseases, traditional cardiovascular risk factors and pulmonary hypertension. Contrary to traditional beliefs that cardiac abnormalities in COPD have been mainly associated with the right ventricle, several recent studies have shown an independent effect of pulmonary hyperinflation and emphysema on left ventricular (LV) diastolic filling and LV hypertrophy. Pulmonary hyperinflation and emphysema cause intrathoracic hypovolemia, low preload, small end-diastolic dimension and mechanical compression of LV chamber which could worsen end-diastolic stiffness. Interestingly, that the presence of LV hypertrophy in COPD patients is important but currently poorly understood area of investigation. Pulmonary hyperinflation, increased arterial stiffness and sympathetic activation may be associated with LV hypertrophy. Two-dimensional ultrasound speckle tracking studies have shown the presence of sub-clinical LV systolic dysfunction in patients even with moderate COPD and free of overt cardiovascular diseases. Sarcopenia related to the inflammatory-catabolic state in COPD and hypoxia could play an important role regarding LV systolic dysfunction. Recent data reported the effects of long-acting bronchodilators on reducing lung hyperinflation (inducing lung deflation). Further studies are required to evaluate the effects of pharmacological lung deflation therapy on cardiac volume and function.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, left ventricular remodeling, emphysema, pulmonary hyperinflation, sarcopenia.

For citation: Lee V.V., Timofeeva N.Y., Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Vysotskaya N.V. Recent Aspects of Cardiac Remodeling in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):379-386. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-379-386

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): vera0212@yandex.ru

Received / Поступила: 16.01.2018

Accepted / Принята в печать: 12.03.2018

Введение

Изменения морфологических и функциональных параметров сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) составляют одну из неотъемлемых характеристик данного заболевания и вызывают активный исследовательский интерес. Учитывая, что артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения сердечного ритма, сахарный диабет занимают лидирующие позиции в структуре коморбидной патологии у пациентов с ХОБЛ [1], важная роль данных заболеваний в процессах ремоделирования сердца не подлежит сомнению.

Самостоятельное влияние ХОБЛ на изменения структуры и функции сердца в большей степени оценено со стороны правых камер и изучается в течение достаточно длительного времени. Следует признать, что проблемы непосредственного участия ХОБЛ в процессах ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) остаются недостаточно исследованными. В свете результатов научных работ последних лет, свидетельствующих о значимой роли патофизиологических характеристик ХОБЛ (легочная гиперинфляция, эмфизема, саркопения) в формировании данных нарушений при отсутствии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, факторов сердечно-сосудистого риска и хронической легочной гипертензии [2-6], данная область представляется интересной и перспективной как с научной, так и с практической точки зрения.

Влияние патофизиологических характеристик ХОБЛ на структурно-функциональные параметры сердца: от традиционных взглядов к роли легочной гиперинфляции и эмфиземы

Первые научные работы по оценке состояния ЛЖ у больных ХОБЛ проводились в 80-90 гг. прошлого века с использованием интервенционных методик или экспериментальных моделей [7,8]. За последнее десятилетие в результате активного изучения этого вопроса установлено, что частота диастолической дисфункции ЛЖ у больных ХОБЛ превышает 50% [9,10], и по отдельным данным достигает 90% [11]. Сведения о нарушении систолической функции ЛЖ у больных ХОБЛ без значимой сердечно-сосудистой патологии и хронической легочной гипертензии носят единичный характер [3,12].

Известно, что в формировании кардиоваскулярной патологии у больных ХОБЛ участвуют гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, хроническая легочная гипертензия, патологическая активация симпатoadrenalовой системы и тромбоцитов, повышенная

ригидность сосудистой стенки [1,13-15], к менее изученным факторам относятся легочная гиперинфляция и эмфизема.

Хроническая гипоксия у больных ХОБЛ инициирует ремоделирование легочного сосудистого русла с повышением его сопротивления, которое способствует снижению диастолического наполнения ЛЖ, и со временем вызывает развитие хронической легочной гипертензии [10]. Гипоксия вызывает патологические сдвиги в метаболизме кардиомиоцитов с нарушением расслабления и сокращения миокарда, индуцирует гемодинамический стресс, проявляющийся повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и патологической симпатoadrenalовой активностью. Присутствие гипоксии сопровождается прогрессированием воспаления в сосудистой стенке и системном кровотоке, повышением уровня С-реактивного белка и продуктов окислительных реакций, что способствует ускоренному развитию атеросклероза [1,16,17].

Хроническая легочная гипертензия, вызывающая структурно-функциональные нарушения правого желудочка (ПЖ) у больных ХОБЛ – симптомокомплекс, более известный как хроническое легочное сердце, который может быть отнесен к поражению органов-мишеней в свете признанного системного характера ХОБЛ. Данные нарушения – нередкое осложнение, преимущественно, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ [18,19]. При выраженной дилатации ПЖ развиваются симптомы ХСН, нарушается межжелудочковое взаимодействие вследствие легочной гипертензии и объемной перегрузки ПЖ, проявляющееся пролабированием межжелудочковой перегородки в полость ЛЖ. Увеличение полости ПЖ косвенно способствует повышению констриктивного действия перикарда. Перечисленные патологические изменения нарушают диастолическое наполнение ЛЖ [10].

Крайне интересными представляются вопросы, связанные с патологическим влиянием эмфиземы и гиперинфляции на структуру и функцию правых и левых камер сердца у больных ХОБЛ. Более 30 лет назад в клиническую практику был введен термин «микрoкардия», означающий уменьшение размеров сердца у пациентов с рентгенологическими признаками тяжелой эмфиземы [20]. Ранние исследовательские работы по изучению взаимосвязей между легочной гиперинфляцией, высоким внутренним положительным давлением в конце выдоха и снижением на этом фоне интраторакального объема крови, следовательно, и уменьшением наполнения камер сердца были проведены более 10 лет назад. Jørgensen K. и соавт. продемонстрировали значимое снижение конечно-диастолического объема (КДО) ПЖ и ЛЖ, сердечного индекса (СИ) и ударного

объема (УО) у пациентов с тяжелой эмфиземой по сравнению с группой здоровых лиц, и увеличение данных параметров после проведения хирургической редукции объема легких [21,22].

Роль легочной гиперинфляции и эмфиземы в нарушениях внутрисердечной гемодинамики изучена в эхокардиографическом исследовании, проведенном Watz Н. и соавт. у 138 больных стабильной ХОБЛ различной степени тяжести без сопутствующей кардиоваскулярной патологии. Авторами оценены взаимосвязи между показателями, характеризующими бронхиальную обструкцию, диффузионную способность легких, статическую гиперинфляцию, и размерами камер сердца [2]. В качестве характеристики статической гиперинфляции легких использовалось отношение емкости вдоха (Евд) к общей емкости легких (ОЕЛ) – $Евд/ОЕЛ \leq 0,25$. Исследователи установили тесную корреляционную связь $Евд/ОЕЛ$ с конечно-диастолическим размером ЛЖ ($r=0,56$; $p<0,001$) и диаметром ПЖ ($r=0,36$; $p<0,001$). Выявленная корреляционная зависимость между величинами бронхиальной обструкции, диффузионной способности легких и размерами камер сердца носила менее выраженный характер. Больные ХОБЛ с величиной $Евд/ОЕЛ < 0,25$ имели не только значимое нарушение диастолического наполнения ЛЖ, но и снижение индекса функции миокарда ПЖ (индекса Тея) по сравнению с пациентами с $Евд/ОЕЛ > 0,25$.

На основании проведенного многофакторного линейного регрессионного анализа показатель $Евд/ОЕЛ$ был признан независимым предиктором развития диастолической дисфункции ЛЖ и нарушения глобальной функции ПЖ у больных ХОБЛ. В данной работе только нарушение диастолического наполнения ЛЖ (соотношение E/A) у исследуемых больных ХОБЛ ассоциировалось со снижением переносимости физической нагрузки по результатам теста с 6-минутной ходьбой, связь с показателями легочной функции не установлена.

По мнению исследователей диастолическая дисфункция ЛЖ выступает в роли независимого предиктора снижения повседневной физической активности у больных ХОБЛ с выраженной гиперинфляцией, которая и при отсутствии тяжелой эмфиземы легких оказывает негативное влияние на размеры и функцию обоих желудочков при любой степени бронхиальной обструкции. В предыдущих публикациях продемонстрировано, что нарушение диастолической функции при ХОБЛ развивается независимо от наличия системной или легочной гипертензии и усугубляется при появлении последней [10,23]. В связи с тем, что Watz Н. и соавт. не выявили изменения времени изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT), сделан вывод об отсутствии значимого нарушения релаксации, связан-

ного с повышением жесткости миокарда ЛЖ при ХОБЛ. Основным механизмом диастолической дисфункции ЛЖ у больных ХОБЛ с выраженной гиперинфляцией, по мнению авторов, является снижение преднагрузки, что подтверждается другими исследователями [9,22].

Известно, что не только статическая гиперинфляция легких оказывает негативное воздействие на функцию сердечно-сосудистой системы. В ряде исследований доказано, что динамическая гиперинфляция у больных ХОБЛ, которая развивается во время физической нагрузки, является главной причиной снижения ее переносимости, развития одышки и ухудшения функции миокарда ЛЖ [24-26]. Под динамической гиперинфляцией подразумевают состояние, при котором функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ) превышает объем релаксации легочной системы (V_r) – объем легких, при котором давление эластической отдачи респираторной системы равно нулю. Это происходит в результате недостаточного времени выдоха для декомпрессии легких до уровня V_r , и характерно для выраженного ограничения скорости экспираторного воздушного потока в условиях относительного укорочения времени выдоха [27]. Установлено, что нарастание степени динамической гиперинфляции при проведении кардиопульмонального нагрузочного теста сопровождается не только возрастанием уровня потребления кислорода, но и увеличением двойного произведения (произведение величин систолического артериального давления и ЧСС) [26]. Данный параметр коррелирует с миокардиальным потреблением кислорода, т.к. отражает степень напряжения стенки ЛЖ, его контрактильную способность и уровень ЧСС. Доказано, что уменьшение степени динамической гиперинфляции вследствие хирургической редукции объема легких у больных с тяжелой эмфиземой, как и проведение легочной реабилитации, сопровождается значительным улучшением гемодинамических показателей во время проведения кардиопульмонального нагрузочного теста [28].

В научной работе Barr R.G. и соавт. проведена комплексная оценка внутрисердечной гемодинамики количественной распространенности эмфиземы с применением магнитно-резонансной томографии сердца и компьютерной томографии легких у 2816 участников обсервационного исследования MESA-LungStudy (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Lung Study), которые не имели клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Исследователями установлена обратная линейная зависимость между степенью эмфиземы легких и величинами КДО, УО и сердечного выброса ЛЖ у больных ХОБЛ с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. Увеличение

степени эмфиземы на 10% сопровождалось снижением КДО ЛЖ на 4,1 мл ($p < 0,001$), УО ЛЖ на 2,7 мл ($p < 0,001$), сердечного выброса ЛЖ на 0,19 л/мин ($p < 0,001$). Данная взаимосвязь носила более выраженный характер у активных курильщиков, обусловленный активирующим влиянием курения на процессы апоптоза эндотелия легочного капиллярного русла. Ввиду отсутствия в данном исследовании участников, страдавших крайне тяжелой степенью ХОБЛ, авторами сделан вывод о нарушении функции ЛЖ уже на ранних стадиях ХОБЛ.

В 2 подисследованиях MESA Study, проведенных Smith В.М. и соавт., у больных ХОБЛ определялась прямая связь между степенью эмфиземы и массой миокарда левого желудочка (ММЛЖ) [6], и обратная – между степенью эмфиземы и площадью поперечного сечения просвета легочных вен [5], которая была меньше по сравнению с контрольными значениями ($p = 0,006$). Уменьшение диаметра легочных вен на фоне эмфиземы отражает ремоделирование легочного кровотока, обусловленного деструкцией легочной паренхимы, гипоксической вазоконстрикцией, перераспределением кровотока в периферийные участки из-за чрезмерного повышения внутреннего положительного давления в конце выдоха. Эмфизема вызывает механическую компрессию камер сердца, повышает ригидность миокарда. Перечисленные изменения нарушают диастолическое наполнение ЛЖ.

Следует отметить, что выявление гипертрофии миокарда ЛЖ у больных ХОБЛ, не имеющих каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний как причин для ее развития, относится к крайне малоизученной области. Исследовательские работы, посвященные этой проблеме, носят единичный характер – ранее сообщалось о наличии гипертрофии миокарда ЛЖ у больных ХОБЛ при аутопсийном исследовании [29], по результатам вентрикулографии ЛЖ [30]. Впервые в работе Smith В.М. и соавт. установлена прямая взаимосвязь между величиной остаточного объема легких как характеристики гиперинфляции и возрастом ММЛЖ, независимо от уровня АД и других факторов сердечно-сосудистого риска у больных ХОБЛ легкой и умеренной степени тяжести [6]. Среди участников, не страдавших АГ, возрастание величины остаточного объема легких на 1 среднее квадратическое отклонение сопровождалось увеличением ММЛЖ на 7,2 г ($p < 0,05$). Одним из потенциальных механизмов развития гипертрофии миокарда ЛЖ, по мнению авторов, может быть нарушение механики дыхания. Чрезмерное повышение отрицательного внутриплеврального давления во время вдоха в условиях гиперинфляции сопровождается возрастанием напряжения стенки левого желудочка, которое в перспективе может приводить к увеличению его массы.

Другим патогенетическим механизмом развития гипертрофии миокарда ЛЖ может являться измененная сосудистая жесткость у больных ХОБЛ. В последнее десятилетие получены данные о повышении жесткости сосудистой стенки, наличии взаимосвязей между скоростью распространения пульсовой волны в аорте и степенью снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), тяжестью эмфиземы у больных ХОБЛ при отсутствии каких-либо признаков сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития [31]. В свою очередь увеличение скорости пульсовой волны в аорте нарушает диастолическую функцию ЛЖ, способствует развитию фиброза миокарда.

В пилотном исследовании Anderson W.J. и соавт. среди 93 больных ХОБЛ, не имевших нарушений газового состава крови, хронической легочной гипертензии, АГ, снижения ФВ ЛЖ и повышения уровня мозгового натрийуретического пептида, определялось значимое преобладание пациентов (30,1%) с гипертрофией миокарда ЛЖ в сравнении с контрольной группой (20,6%) [32]. В среднем индекс ММЛЖ превышал аналогичный показатель контрольной группы на 13 г/м². Среди женщин гипертрофия миокарда ЛЖ выявлена у 43,2%, у мужчин этот показатель составил 21,4%. Учитывая отсутствие у пациентов факторов риска развития гипертрофии миокарда ЛЖ, в качестве одной из возможных причин ее формирования авторы предполагают наличие патологической симпатoadrenalовой активации при участии ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Таким образом, современные научные данные наглядно демонстрируют значимое влияние ключевых патофизиологических параметров ХОБЛ, таких как эмфизема и легочная гиперинфляция, на геометрические характеристики и параметры диастолической функции ЛЖ у больных ХОБЛ, не имеющих сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и хронического легочного сердца. Основные патогенетические механизмы данного влияния представлены на рис. 1.

Возможности ранней диагностики нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных ХОБЛ

Благодаря широкому внедрению в клиническую практику нового метода визуализации – спекл-трекинг эхокардиографии, получена возможность объективно регистрировать нарушения глобального и регионарного сократительного движения миокарда. Применение данной количественной ультразвуковой методики позволяет точно оценить состояние систолической функции. В работе Sabit R. и соавт. выявлены признаки нарушения функции обоих желудочков у 36 больных ХОБЛ с преобладанием умеренной степени

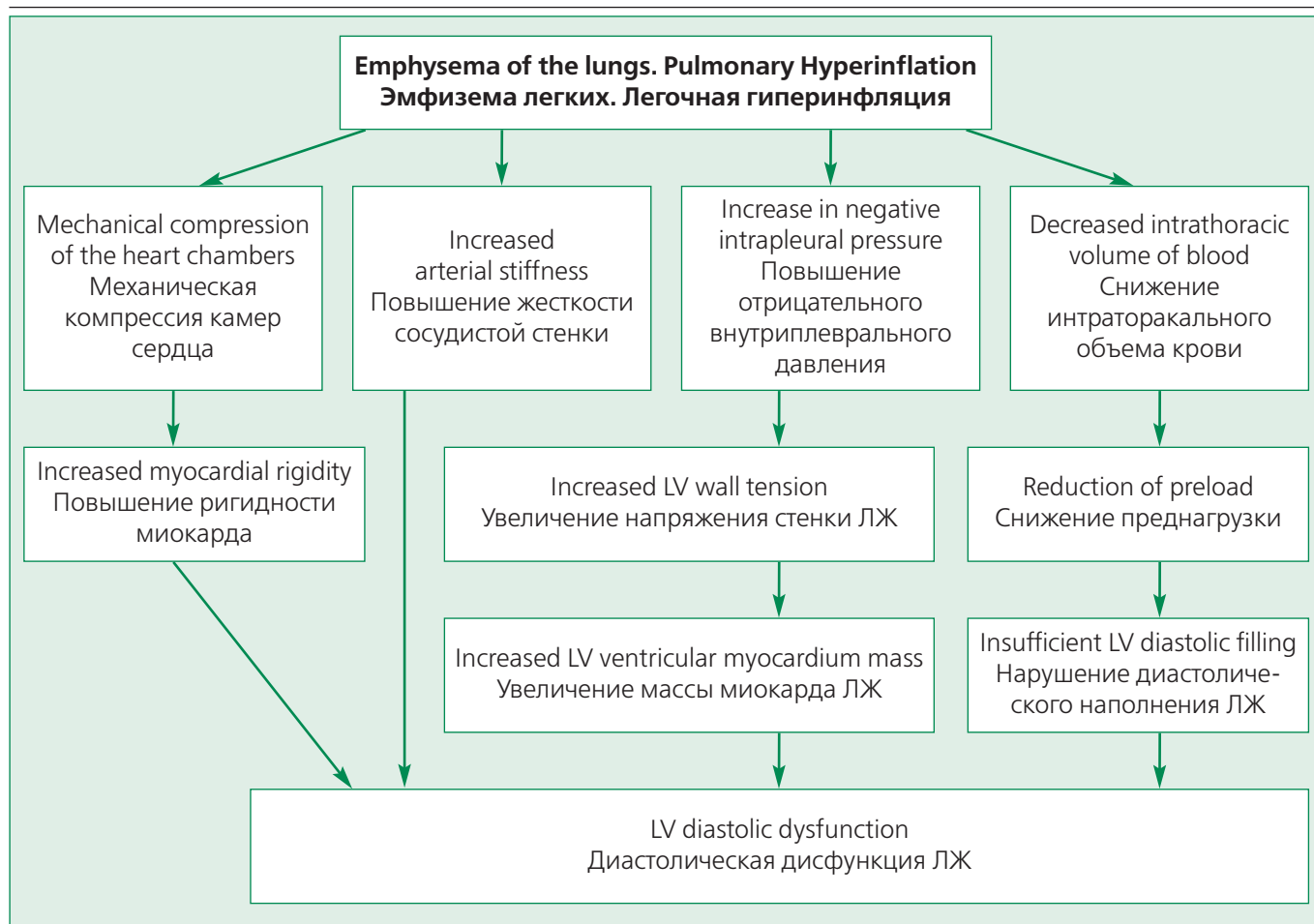


Figure 1. Effects of pulmonary emphysema and pulmonary hyperinflation on left ventricular remodeling in COPD patients

Рисунок 1. Влияние эмфиземы легких и легочной гиперинфляции на ремоделирование левого желудочка у больных ХОБЛ

ограничения скорости воздушного потока ($ОФВ_1=56,9\pm 20,6\%$), не имевших явных клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний [3]. При оценке структуры и функции ЛЖ величины деформации (стрейн) и скорости деформации миокарда (стрейнрейт), максимальной систолической скорости движения фиброзного кольца митрального клапана у больных ХОБЛ были достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы при сопоставимых величинах ММЛЖ и ФВ. При разделении больных на подгруппы в зависимости от степени тяжести бронхиальной обструкции ($ОФВ_1 < 50\%$ и $ОФВ_1 > 50\%$) снижение параметров регионарной и глобальной контрактильности миокарда ЛЖ по сравнению с контрольными значениями выявлено в обеих подгруппах.

Примечательно, что параметры систолической дисфункции ЛЖ были взаимосвязаны со степенью бронхиальной обструкции, уровнем интерлейкина-6 и индексом безжировой массы тела, который явился предиктором снижения локальной сократимости мио-

карда ЛЖ ($r^2=0,22$; $p < 0,01$). Установленная прогностическая значимость индекса тощей массы тела в научной работе Sabit R. и соавт. была расценена как аргумент в пользу участия воспалительных и катаболических реакций в ремоделировании ЛЖ у больных ХОБЛ [3].

Известно, что саркопения у больных ХОБЛ относится к независимым факторам риска смертности, обусловлена активацией системных воспалительных реакций с развитием тяжелых нарушений энергетического обмена, низкой физической активностью, недостатком питания, и чаще встречается при эмфизематозном фенотипе заболевания [1, 33]. Дисфункция скелетной мускулатуры на фоне ее атрофии значительно ухудшает реакцию сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку у больных ХОБЛ, вызывая снижение венозного возврата, центрального венозного давления, диастолического наполнения ЛЖ, УО и сердечного выброса. В работе Теоротри Е. и соавт. доказана связь между степенью дисфункции скелетной мускулатуры и ухудшением показателей эр-

госпирометрии у больных ХОБЛ, независимо от выраженности динамической гиперинфляции [34]. Дополнительным доводом служат данные Bolton C. и соавт. о взаимосвязи между снижением индекса безжировой массы тела, нижних конечностей, повышением уровня псевдоуридина (показателя усиленного катаболизма белка) с более низкими величинами ММЛЖ [35]. По мнению Sabit R. и соавт. катаболические реакции у больных ХОБЛ в какой-то степени являются аналогией патологических процессов, развивающихся при ХСН, и объясняют отсутствие гипертрофии миокарда ЛЖ в ответ на повышение аортальной жесткости [3]. Примечательно, что эти данные противоречат вышеописанным результатам научных работ о наличии гипертрофии миокарда ЛЖ у больных ХОБЛ, не имевших факторов риска ее развития [6, 29, 30, 32], и демонстрируют необходимость проведения дальнейших исследований.

В научной работе Sabit R. и соавт. наряду с выявленными субклиническими нарушениями систолической функции ЛЖ определялись признаки его диастолической дисфункции: увеличение IVRT и отношения пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и диастолического движения миокарда (E/Ea) [3]. Увеличение IVRT по сравнению с контрольными параметрами сохранялось и при разделении больных по степени тяжести бронхиальной обструкции (ОФВ₁<50% и ОФВ₁>50%). Предиктором изменений этих показателей являлась скорость распространения пульсовой волны в аорте ($r^2=0,22$; $p<0,01$), повышение которой в данных условиях способствует активации процессов фиброза в миокарде, снижению коронарной перфузии, и является одним из потенциальных механизмов развития ИБС и ХСН.

При изучении структурно-функциональных характеристик правых камер сердца Sabit R. и соавт. выявили снижение деформации и скорости деформации свободной стенки ПЖ у больных ХОБЛ уже при легкой степени бронхиальной обструкции с ранними проявлениями легочной гипертензии [3]. В пользу формирования легочной гипертензии свидетельствовало сокращение времени ускорения легочного кровотока, увеличение индекса функции миокарда и периода изоволюмического расслабления ПЖ при нормальных величинах среднего давления в легочной артерии. Предиктором нарушения глобальной функции ПЖ (индекс Тея) явился параметр ОФВ₁ ($r^2=0,23$; $p<0,01$).

Несмотря на малое количество участников исследования Sabit R. и соавт., выявленные субклинические нарушения систолической и диастолической функции левого и правого желудочка у больных ХОБЛ умеренной степени тяжести с ранними признаками легочной гипертензии (при отсутствии факторов сердечно-со-

судистого риска) представляются крайне интересными и значимыми, как с теоретической, так и с практической точки зрения. Наиболее логичными пусковыми механизмами развития дисфункции обоих желудочков являются возрастание постнагрузки на фоне повышения жесткости аорты и давления в системе легочной артерии, повышенный уровень катаболизма белка и системных воспалительных реакций [3].

Морфофункциональные характеристики сердца и их взаимосвязь с показателями бодиплетизмографии, теста с 6-минутной ходьбой и общей смертности у 90 больных ХОБЛ различной степени тяжести (GOLD 2-4), не имевших клинико-анамнестических признаков сердечно-сосудистых заболеваний и снижения ФВ, изучены в работе Schoos M.M. и соавт. [12]. Период наблюдения составил 1387 дней. Исследователями доказана важная роль показателя глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (глобальный продольный стрейн ЛЖ) в качестве единственного независимого предиктора общей долгосрочной смертности у обследованных пациентов ($p<0,001$). Установленная отрицательная связь между глобальным продольным стрейном и индексом доставки кислорода по мнению авторов свидетельствует об активирующем влиянии гипоксии на сократительную способность миокарда ЛЖ. Увеличение степени тяжести ХОБЛ в данном исследовании ассоциировалось с уменьшением УО и повышением ЧСС. По мере прогрессирования тяжести бронхиальной обструкции, гипоксии и гиперинфляции, снижения диастолического наполнения ЛЖ, компенсаторная хроническая стимуляция инотропной и хронотропной функции ЛЖ для обеспечения сердечного выброса в долгосрочной перспективе может ухудшать глобальную сократимость миокарда и повышать риск смерти [12].

Перспективы воздействия фармакологической редукции легочных объемов на нарушения внутрисердечной гемодинамики у больных ХОБЛ

В настоящее время легочная гиперинфляция, которая определяет выраженность клинических симптомов, степень переносимости физической нагрузки и инициирует тяжелые функциональные последствия у больных ХОБЛ, рассматривается в качестве одной из центральных мишеней терапии данного заболевания [27]. Учитывая тесную связь легочной гиперинфляции с процессами ремоделирования миокарда, логично предполагать, что современная фармакотерапия ХОБЛ, эффективно влияющая на легочную гиперинфляцию, способна оказывать опосредованное положительное действие и на структурно-функциональные параметры сердца. Следует констатировать, что

доказательная база в этой области медицины практически отсутствует, исследовательские работы по оценке влияния легочной дефляции на параметры внутрисердечной гемодинамики у больных ХОБЛ, применяющих современные бронходилататоры, носят единичный характер.

В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном рандомизированном исследовании с участием 90 больных ХОБЛ, проведенном Stone I.S. и соавт., у 45 пациентов оценено влияние легочной дефляции на структурно-функциональные параметры сердца на фоне 7/14-дневной терапии комбинацией флютиказонафууроата/вилантерола (100/25 мкг) [36]. К участию в исследовании допускались больные ХОБЛ с увеличением остаточного объема легких (>120% от должных величин), подтверждающего наличие легочной гиперинфляции. Сопутствующая ИБС присутствовала у 16% пациентов, АГ – у 36%, фибрилляция предсердий – у 4%, сахарный диабет – у 2%. В результате проведенного лечения исследуемой комбинацией препаратов достигнуто статистически значимое уменьшение остаточного объема легких на 429 мл ($p < 0,001$), которое сопровождалось увеличением индексов КДО ПЖ на 5,8 мл/м² ($p < 0,001$) и УО ПЖ на 4,87 мл/м² ($p = 0,003$). Индекс КДО ЛЖ вырос на 3,63 мл/м² ($p = 0,002$), индекс конечно-систолического объема левого предсердия – на 2,33 мл/м² ($p = 0,002$), ФВ левого предсердия увеличилась на 3,17% ($p < 0,001$). Авторами также установлено достоверное увеличение показателей пульсового давления в системе легочной артерии, со стороны показателей деформации и скорости деформации миокарда обоих желудочков значимых изменений не выявлено.

References / Литература

1. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33:1165-85. doi: 10.1183/09031936.00128008.
2. Watz H., Waschki B., Meyer T. et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest.* 2010;138(1):32-8. doi: 10.1378/chest.09-2810.
3. Sabit R., Bolton C.E., Fraser A.G. et al. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. *Respir Med.* 2010;104:1171-8. doi:10.1016/j.rmed.2010.01.020.
4. Barr R.G., Bluemke D.A., Ahmed F.S. et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med.* 2010;362(3):217-27. doi:10.1056/NEJMoa0808836.
5. Smith B.M., Prince M.R., Hoffman E.A. et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs?: the multi-ethnic study of atherosclerosis COPD study. *Chest.* 2013;144(4):1143-51. doi: 10.1378/chest.13-0183.
6. Smith B.M., Kawut S.M., Bluemke D.A. et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: The Multi-Ethnic Study of atherosclerosis COPD Study. *Circulation.* 2013;127:1503-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001653/-/DC1.
7. Gabinski C., Courty G., Besse P., Castaing R. Left ventricular function in chronic obstructive lung disease. *Bull Eur Physiopath Resp.* 1979;15:755-72.
8. Gomez A., Unruh H., Mink S.H. Altered left ventricular chamber stiffness and isovolumic relaxation in dogs with chronic pulmonary hypertension caused by emphysema. *Circulation.* 1993;87:247-260.
9. Boussuges A., Pinet C., Molenat F. et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:670-5. doi: 10.1164/ajrccm.162.2.9908056.
10. Funk G.C., Lang I., Schenk P. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest.* 2008;133:1354-9. doi: 10.1378/chest.07-2685.
11. Lopez-Sanchez M., Munos-Escuerre M., Huertas D. et al. High prevalence of left ventricle diastolic dysfunction in severe COPD associated with a low exercise capacity: a cross-sectional study. *PLoS ONE.* 2013;8(6):e68034. doi:10.1371/journal.pone.0068034.
12. Schoos M.M., Dalsgaard M., Kjærgaard J. et al. Echocardiographic predictors of exercise capacity and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:84. doi: 10.1186/1471-2261-13-84.
13. MacNee W., Maclay J.D., McAllister D.A. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:824-33. doi: 10.1513/pats.200807-071TH.
14. Maclay J.D., McAllister D.A., Johnston S. et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax.* 2011;66:769-74. doi: 10.1136/thx.2010.157529.
15. Mills N.L., Miller J.J., Anand A. et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax.* 2008;63:306-11. doi: 10.1136/thx.2007.083493.
16. Bhattacharyya P., Achary D., Ray S. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in COPD may manifest myocardial ischemia. *COPD.* 2012;9(3):305-9. doi: 10.3109/15412555.2012.661805.
17. Maclay J.D., MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest.* 2013;143:798-807. doi: 10.1378/chest.12-0938.
18. Cuttica M.J., Kalhan R., Shlobin O.A. et al. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med.* 2010;104:1877-82. doi: 10.1016/j.rmed.2010.05.009.
19. Cuttica M.J., Shah S.J., Rosenberg S.J. et al. Right heart structural changes are independently associated with exercise capacity in non-severe COPD. *PLoS ONE.* 2011;6(12):e29069. doi:10.1371/journal.pone.0029069.
20. Wigh R.E. On defining microcardia: application in pulmonary emphysema. *South Med J.* 1978;71(2):150-4.

Таким образом, в данном исследовании продемонстрировано положительное влияние бронходилатирующей терапии ХОБЛ на гемодинамические параметры и легочный кровоток, которое обусловлено, прежде всего, снижением компрессии камер сердца за счет уменьшения степени легочной гиперинфляции.

Закключение

Современные научные данные убедительно демонстрируют патологическое влияние эмфиземы, легочной гиперинфляции, дефицита мышечной массы тела и дисфункции скелетной мускулатуры на структуру и функцию левого и правого желудочка. Это позволяет предполагать, что отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у больных ХОБЛ не исключает наличие значимого структурно-функционального ремоделирования сердца, в связи с чем необходимо проведение комплексного обследования сердечно-сосудистой системы для выявления ранних субклинических нарушений.

Учитывая эффективное воздействие современных бронходилатирующих препаратов на выраженность легочной гиперинфляции, логично предполагать, что их применение в долгосрочной перспективе может способствовать замедлению развития и прогрессирования дисфункции миокарда.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

21. Jørgensen K., Houlitz E., Westfelt U. et al. Effects of lung volume reduction surgery on left ventricular diastolic filling and dimensions in patients with severe emphysema. *Chest*. 2003;124(5):1863-70. doi: 10.1378/chest.124.5.1863.
22. Jørgensen K., Muller M. F., Nel J. et al. Reduced intrathoracic blood volume and left and right ventricular dimensions in patients with severe emphysema: an MRI study. *Chest*. 2007;131(4):1050-7. doi: 10.1378/chest.06-2245.
23. Watz H., Waschki B., Boehme C. et al. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(7):743-51. doi: 10.1164/rccm.200707-10110C.
24. O'Donnel D.E. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(2):180-4. doi: 10.1513/pats.200508-093DO.
25. Vassaux C., Torre-Bouscoulet L., Zeineldine S. et al. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:1275-82. doi: 10.1193/09031936.00151707.
26. Tzani P., Aiello M., Elia D. et al. Dynamic hyperinflation is associated with a poor cardiovascular response to exercise in COPD patients. *Respir Res*. 2011;12:150. doi:10/1186/1465-9921-12-150.
27. Avdeev S.N. Pulmonary hyperinflation in COPD patients. *Atmosfera. Pulmonologiya I Allergologiya*. 2006;2:11-6. (In Russ.) [Авдеев С.Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ. *Атмосфера. Пульмонология и Аллергология*. 2006;2:11-6].
28. Lammi M.R., Ciccolella D., Marchetti N. et al. Increased oxygen pulse after lung volume reduction surgery is associated with reduce dynamic hyperinflation. *Eur Respir J*. 2012;40:837-43. doi: 10.1183/09031936.00169311
29. Kohama A., Tanouchi J., Hori M. et al. Pathologic involvement of the left ventricle in chronic cor pulmonale. *Chest*. 1990;98:794-800. doi: 10.1378/chest.98.4.794.
30. Baum G.L., Schwartz A., Llamas R. et al. Left ventricular function in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1971;285:361-5.
31. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:1208-14. doi: 10.1164/rccm.200707-1080OC.
32. Anderson W.J., Lipworth B.J., Rekhraj S. et al. Left ventricular hypertrophy in COPD without hypoxemia: the elephant in the room? *Chest*. 2013;143:91-7. doi: 10.1378/chest.12-0775.
33. Burgel P.R., Paillasseur J.L., Roche N. Identification of clinical phenotypes using cluster analyses in COPD patients with multiple comorbidities. *Biomed Res Int*. 2014;2014:420134. doi: 10.1155/2014/420134
34. Teopompi E., Panagioya T., Aiello M. et al. Fat free mass depletion is associated to poor exercise capacity irrespective of dynamic hyperinflation in COPD patients. *Respir Care*. 2014;59:718-25. doi: 10.4187/respcare.02709.
35. Bolton C.E., Ionescu A.A., Shiels K.M. et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(12):1286-93. doi: 10.1164/rccm.200406-7540C.
36. Stone I.S., Barnes N.C., James W-Y et al. Lung deflation and cardiovascular structure and function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;193(7):717-26. doi: 10.1164/rccm.201508-16470C.

About the Authors:

Vera V. Lee – MD, PhD, Professor, Chair of Polyclinic Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Natalia Yu. Timofeeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Polyclinic Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Vladimir S. Zadiionchenko – MD, PhD, Professor, Chair of Polyclinic Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Tatiana V. Adasheva – MD, PhD, Professor, Chair of Polyclinic Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Nina V. Vysotskaya – MD, Post-Graduate Student, Chair of Polyclinic Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Сведения об авторах:

Ли Вера Валерьевна – д.м.н., профессор, кафедра поликлинической терапии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Тимофеева Наталья Юрьевна – к.м.н., доцент, кафедра поликлинической терапии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Задюонченко Владимир Семенович – д.м.н., профессор, кафедра поликлинической терапии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Адашева Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, кафедра поликлинической терапии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Высоцкая Нина Владимировна – аспирант, кафедра поликлинической терапии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова