

## Коморбидность хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких: особенности патогенеза, клиники и диагностики

Токмачев Р. Е., Мухортова М. С., Будневский А. В., Токмачев Е. В., Овсянников Е. С.  
ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава  
России. Воронеж, Россия

В представленной статье рассматривается эпидемиология хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). ХСН и ХОБЛ отличаются широкой распространенностью и высокой летальностью, особенно при их сочетании. В статье осуществлен анализ общих механизмов формирования этих заболеваний: взаимосвязь ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями объясняется общими факторами риска, включающими курение, гиподинамию, нерациональное питание и генетическую предрасположенность. Ведущую роль в патогенезе патологий играет активация и поддержание системного воспаления. Представлены особенности клинической картины и направления диагностического поиска при подозрении на сочетанную патологию, возможности современных лабораторных и инструментальных методов исследования. Диагностический поиск при коморбидности ХСН и ХОБЛ может быть несколько затруднен, учитывая вышеуказанные общие факторы риска, некоторые общие механизмы патогенеза и сходную клиническую симптоматику. Однако нали-

чие у врача настороженности в отношении коморбидности исследуемых состояний, а также проведение тщательного клинического осмотра и назначение необходимых дополнительных методов исследования, позволяют уменьшить количество диагностических ошибок и улучшить прогноз у таких больных.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, системное воспаление, провоспалительные цитокины, коморбидность.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):62–68  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-62-68>

Поступила 23/03-2018

Принята к публикации 04/05-2018



### Comorbidity of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: features of pathogenesis, clinic and diagnostics

Tokmachev R. E., Mukhortova M. S., Budnevsky A. V., Tokmachev E. V., Ovsyannikov E. S.  
N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

This article discusses the epidemiology of chronic heart failure (CHF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). CHF and COPD are characterized by high prevalence and high mortality, especially when they are combined. The article analyzes the general mechanisms of formation of these diseases: the relationship of COPD with cardiovascular diseases is explained by common risk factors, including smoking, physical inactivity, improper feeding and genetic predisposition. The leading role in the pathogenesis of pathologies is played by the activation and maintenance of systemic inflammation. Article presents the features of the clinical picture and the direction of the diagnostics in case of suspected combined pathology, the possibilities of modern laboratory and instrumental research methods. Diagnostics of comorbidity of CHF and COPD may be difficult, given the above common risk factors, some common pathogenesis mechanisms and similar clinical symptoms. However the caution regarding the comorbidity of the studied conditions, as well as a thorough clinical examination and the appointment of the necessary

additional research methods, can reduce the number of diagnostic mistakes and improve the prognosis in such patients.

**Key words:** chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation, proinflammatory cytokines, comorbidity.

**Conflicts of interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):62–68  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-62-68>

Tokmachev R. E. ORCID: 0000-0001-6379-4635, Mukhortova M. S. ORCID: 0000-0003-4981-8383, Budnevsky A. V. ORCID: 0000-0002-1171-2746, Tokmachev E. V. ORCID: 0000-0001-9155-7899, Ovsyannikov E. S. ORCID: 0000-0002-8545-6255.

**Received:** 23/03-2018 **Accepted:** 04/05-2018

ИМ — инфаркт миокарда, КТВП — компьютерная томография высокого разрешения, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за первую секунду, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса ЛЖ, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ФР — факторы риска.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (900) 300-30-13

e-mail: r-tokmachev@mail.ru

[Токмачев Р. Е.\* — ассистент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-6379-4635, Мухортова М. С. — ординатор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-4981-8383, Будневский А. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1171-2746, Токмачев Е. В. — к. м. н., ассистент кафедры медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности, ORCID: 0000-0001-9155-7899, Овсянников Е. С. — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-8545-6255].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее широко распространенных сердечно-сосудистых патологий. Количество больных ХСН возрастает с каждым годом как в РФ, так и в мире в целом. В России диагноз ХСН установлен у 7-10% всего населения страны [1]. Как причина госпитализации в кардиологические отделения стационаров, декомпенсация ХСН играет главную роль: в США и странах Европы >1 млн пациентов ежегодно поступают на стационарное лечение по поводу ХСН; кроме того, это самая распространенная причина госпитализации среди пациентов >65 лет [2]. Годовая смертность среди госпитализированных больных с ХСН составляет 17%, а среди амбулаторных — 7% [3]. В последнее время значительно возрос интерес к изучению коморбидности ХСН, т.к. сочетание ХСН с другими заболеваниями значительно ухудшает прогноз у этих больных. Одним из наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Считается, что ХОБЛ страдают ~½ больных с ХСН [4]. Наличие ХОБЛ ассоциируется с повышенным риском повторной госпитализации и летального исхода. В свою очередь, ХСН, по различным данным, встречается у 8-27% пациентов с ХОБЛ [5, 6]. Как ХСН, ХОБЛ относится к широко распространенным заболеваниям, что объясняется курением табака, загрязнением окружающей среды и частой заболеваемостью острыми респираторными вирусными инфекциями. Распространенность ХОБЛ у лиц >40 лет по результатам исследования BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) составляет  $10,1 \pm 4,8\%$  [7]. Традиционно считается, что ведущей причиной смерти больных ХОБЛ является дыхательная недостаточность, однако это суждение справедливо лишь при тяжелом течении заболевания. У пациентов с легкими и среднетяжелыми формами ХОБЛ на первое место по летальности выходят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их последствия — ишемическая болезнь сердца и ХСН. Риск сердечно-сосудистой смерти у больных ХОБЛ выше в 2-3 раза, чем в популяции. Установлено, что при снижении объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) на каждые 10% общая смертность возрастает на 14%, сердечно-сосудистая на 28%, а риск развития нефатального коронарного события на ~20% [8]. По результатам исследования TORCH (Towards a Revolution in COPD Health), причины смертельного исхода среди пациентов с ХОБЛ могут быть представлены следующим образом: 27% летальных исходов обусловлены сердечно-сосудистыми осложнениями, 35% — респираторными причинами, 21% связан со злокачественными новообразованиями, 10% — какими-либо другими причинами [9]. В оставшихся 8% случаев причина смерти установлена не была; иными словами, только ~40%

летальных исходов были связаны с ХОБЛ. Таким образом, высокая коморбидность ХСН и ХОБЛ и потенциальная летальность этой сочетанной патологии предполагает дальнейшее изучение механизмов формирования, клиники, диагностики и принципов лечения у этой категории пациентов.

Взаимосвязь механизмов развития ХОБЛ и ССЗ изучена недостаточно углубленно, однако, по большей части может объясняться общими факторами риска (ФР). Эти ФР делятся на модифицируемые, связанные с образом жизни, и немодифицируемые, предрасполагающие к развитию заболевания и не поддающиеся никакому воздействию. Среди всех ФР важнейшую роль играет табакокурение, однако не стоит недооценивать пагубное влияние гиподинамии и нерационального питания. Генетическая предрасположенность и старение являются немодифицируемыми ФР.

В отличие от ХОБЛ, при котором важным решающим ФР является именно индекс курильщика, выражающийся в количестве пачко-лет [10], сердечно-сосудистый риск резко возрастает при самом факте курения [11]. Мелкие частицы, вдыхаемые при курении, вызывают особый интерес, т.к. попадают глубоко в нижние дыхательные пути, и оседают в респираторных бронхиолах и альвеолах. Однажды попав туда, они способствуют развитию легочного воспаления и бронхолита, являющихся ранними признаками поражения дыхательных путей при ХОБЛ [12]. Прогрессирующее накопление макрофагов, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов приводит к продукции провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкины 1, 6, 8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, а также активных форм кислорода и протеаз — эластазы, матриксных металлопротеиназ 9 и 12. Эти медиаторы попадают в системный кровоток и воздействуют на эндотелий сосудов, тромбоциты и гепатоциты, вызывая системное воспаление и гиперкоагуляцию, что в результате приводит к эндотелиальной дисфункции, способствует формированию атеросклеротических бляшек и развитию артериосклероза [13]. Кроме того, под влиянием этих стимулов стволовые клетки костного мозга трансформируются в моноциты и нейтрофилы, которые выходят в кровоток и затем привлекаются главным образом в места воспаления, в данном случае — в легкие [14].

Хотя системное воспаление усиливает прогрессирование атеросклероза, стабильные атеросклеротические бляшки обычно не приводят к развитию острого коронарного синдрома (ОКС). Нестабильные бляшки характеризуются наличием большего липидного ядра с повышенным содержанием липопротеидов низкой плотности, повышенным числом воспалительных клеток, пролиферацией клеток гладкой мускулатуры и истончением фиброзной

капсулы [15]. При нестабильной стенокардии наличие распространенного нейтрофильного воспаления в коронарных артериях вне зависимости от стеноза, вызвавшего ОКС, указывает на то, что именно воспаление предшествовало разрыву нестабильной бляшки [16]. Установлено, что обострения ХОБЛ являются важными триггерами сердечно-сосудистых событий [17]. Такую гипотезу подтверждают результаты другого исследования, показавшего, что ОКС наблюдается гораздо чаще при острых респираторных инфекциях, чем при инфекционных заболеваниях мочевыводящих путей [18]. Инфекционные обострения ХОБЛ также приводят к уплотнению стенок артерий, определяемому с помощью измерения скорости распространения пульсовой волны [19]. Обострение ХОБЛ ассоциируется с 5-суточным преходящим повышенным риском инфаркта миокарда (ИМ) [20].

В исследовании среди больных с обострением ХОБЛ ( $n=25\,857$ ) на протяжении двух лет отслеживались такие сердечно-сосудистые события как ИМ и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК): транзиторные ишемические атаки, ишемические инсульты, тромбозы церебральных сосудов. Обострением ХОБЛ считалось такое событие, которое повлекло за собой назначение пероральных системных глюкокортикостероидов или антибиотиков. Полученные данные показали, что частота обострений ХОБЛ была значительно выше у больных, перенесших ИМ, по сравнению с пациентами, у кого не было ИМ, а у больных, перенесших ОНМК, в свою очередь, частота обострений ХОБЛ была выше, чем у пациентов без ОНМК [20]. Отношение рисков ИМ было достоверно выше с 1 по 5 сут. обострения, а впоследствии данное отношение постепенно снижалось. Результаты, полученные этими исследователями, продемонстрировали, что обострение ХОБЛ приводит к достоверному ( $p=0,05$ ) повышению риска развития ИМ в первые 5 сут. после обострения в  $>2$  раза [20].

Повышенный риск ИМ у больных ХОБЛ может также быть обусловлен более высокой концентрацией фибриногена и гиперкоагуляцией [20]. Вдыхаемые мелкие частицы оказывают прямое воздействие на сосудистое воспаление, проходя через щели между клетками альвеолярного эпителия и попадая непосредственно в системный кровоток. Их прямое воздействие на тромбоциты и клетки эндотелия приводит к развитию окислительного стресса, сосудистой дисфункции и периферических тромбозов [21].

Вопрос о том, способно ли системное воспаление катализировать или поддерживать воспалительный ответ в легких, остается неясным. Если это возможно, значит, другие ФР системного и сосудистого воспаления, такие как висцеральное ожирение, сахарный диабет и гиподинамия, способствуют

повышению риска возникновения или прогрессирования ХОБЛ. В какой-то степени эпидемиологические исследования поддерживают эту идею, указывая, что гиподинамия, нерациональное питание, ожирение и плохой контроль гликемии ассоциируются со сниженной функцией легких, гиперреактивностью дыхательных путей и, в конечном счете, ХОБЛ [22, 23]. Вне зависимости от того, являются ли они причиной или следствием, широкая распространенность таких ФР у пациентов с ХОБЛ однозначно ассоциируется с повышенным риском ССЗ.

Наконец, ОКС при ХОБЛ может быть обусловлен иными, не связанными с атеросклерозом и разрывом бляшки, механизмами [24]. Острая гипоксемия, хроническая анемия и респираторный дистресс-синдром способствуют развитию ОКС, особенно у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий. Нарушения ритма и внезапная сердечная смерть могут быть вызваны комбинацией различных проаритмических препаратов, например, ингаляционных и пероральных бронходилататоров и антибиотиков. Ремоделирование легочных сосудов с сопутствующей легочной гипертензией способно привести к острой правожелудочковой недостаточности. Повышенная воздушность легких и падение внутригрудного давления способствуют нарушению пред- и постнагрузки, приводя к дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и развитию острой сердечной недостаточности. На момент обострения ХОБЛ, многие из этих факторов сочетаются между собой, что связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий и высокой летальностью [25].

Диагностический поиск при ХСН и ХОБЛ несколько затруднен, т.к. обе патологии имеют общие ФР, некоторые общие механизмы патогенеза и проявляются сходной клинической симптоматикой. Однако наличие у врача настороженности в отношении коморбидности этих состояний, а также проведение тщательного клинического осмотра и назначение необходимых дополнительных методов исследования, позволяют уменьшить количество диагностических ошибок и улучшить прогноз у этой категории больных.

Ключевыми симптомами ХСН являются одышка при физической нагрузке или в покое, слабость, утомляемость, отеки и сердцебиение [1]. Ни один из таких симптомов не является в полной мере чувствительным или специфичным для ХСН [26]. Наиболее характерными признаками ХОБЛ являются хронический продуктивный кашель, одышка, усиливающаяся при инфекциях дыхательных путей и наличие таких ФР, как курение и производственный контакт с пылью [27].

Причиной одышки в двух третях случаев являются именно ССЗ. У пациентов с ХОБЛ или ССЗ

самой распространенной причиной одышки является обострение или ухудшение течения самих этих заболеваний. Однако необходимо отметить, что у таких больных возможно и присоединение еще одного заболевания: например, развитие ИМ у больного ХОБЛ или присоединение пневмонии у пациента с ХСН. У пациента с ХОБЛ в анамнезе прогрессирующее ухудшение одышки в большинстве случаев будет обусловлено увеличением тяжести ХОБЛ, а не развитием ХСН. Внезапно появившаяся одышка, а также пароксизмальная ночная одышка в сочетании с утомляемостью и снижением толерантности к физической нагрузке при отсутствии признаков инфекционного процесса наводят на мысль о развитии ХСН у больного, особенно при наличии у него ФР ССЗ.

Для диагностики ХСН необходимо использование лабораторных и инструментальных методов исследования, позволяющих не только определить степень нарушения функции миокарда, но и выявить причину ХСН и сопутствующие заболевания.

Одним из простейших методов исследования, который назначается всем без исключения пациентам, является электрокардиография (ЭКГ). При ХСН на ЭКГ возможно наличие признаков ишемии миокарда, ИМ, гипертрофии ЛЖ или различных нарушений ритма. При наличии на ЭКГ признаков поражения правых отделов сердца можно предположить хроническое легочное заболевание [28].

К скрининговым методам обследования, выполняемым у всех пациентов, относится также рентгенография органов грудной клетки. Рентгенография органов грудной клетки позволяет оценить размеры сердца, наличие и количество жидкости в плевральной полости. У больных с ХСН кардиомегалия (кардиоторакальный индекс  $>0,5$ ) и венозный застой крови в легких позволяют предположить снижение фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и декомпенсацию состояния [29], однако размеры сердца в пределах нормы также не исключают диагноз ХСН [30]. Для диагностики ХОБЛ рентгенологическое исследование существенного значения не имеет, т.к. на ранних стадиях рентгенограммы больных ХОБЛ не отличаются от таковых у здоровых людей. Лишь в далеко зашедших случаях появляются изменения, характерные для эмфиземы — увеличение объема ретростернального пространства и уплощение диафрагмы в боковой проекции, однако и эти признаки не являются достаточно специфичными. Наиболее характерными рентгенологическими признаками эмфиземы являются ослабление сосудистого рисунка и локальное повышение прозрачности легочных полей. При обострении у больных с уже установленным диагнозом ХОБЛ необходима рентгенография для исключения пневмонии, эксудативного плеврита и других возможных осложнений.

Важнейшим методом для подтверждения диагноза ХСН и дисфункции миокарда является эхокардиография (ЭхоКГ). С помощью ЭхоКГ можно определить толщину стенок и объем полостей сердца, оценить сократительную активность миокарда, состояние клапанного аппарата. ЭхоКГ позволяет увидеть работу сердца в режиме реального времени, проследить скорость и особенности движения крови по предсердиям и желудочкам сердца. Важным параметром, позволяющим оценить систолическую функцию сердца, является ФВ ЛЖ [31, 32]. Определение этого показателя позволяет дифференцировать больных с систолической дисфункцией и пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. Нормальной ФВ ЛЖ считается  $\geq 50\%$  [33]. Однако сохраненная ФВ ЛЖ не исключает диагноз ХСН. При проведении ЭхоКГ также необходимо оценить диастолическую функцию ЛЖ, т.к. диастолическая дисфункция в большинстве случаев предшествует изменениям систолической функции [34]. Оценка диастолической функции ЛЖ необходима для диагностики ХСН у больных с нормальной ФВ ЛЖ, но имеющих характерные симптомы сердечной недостаточности. Немаловажно исследование диастолической функции в динамике для оценки эффективности медикаментозной терапии у больных ХСН.

В некоторых случаях, при неудовлетворительной визуализации сердца при ЭхоКГ, возможно проведение ряда других исследований — компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), магнитно-резонансная томография (МРТ), катетеризация полостей сердца и пр. Из этих методов наилучшими возможностями для визуализации сердца обладает МРТ, позволяя получить трехмерное изображение с множественными сечениями в различные фазы сердечного цикла. МРТ упрощает анализ геометрических характеристик полостей и функции сердца. Такое исследование позволяет определить левожелудочковую недостаточность при легком и умеренном течении ХОБЛ. Как и ЭхоКГ, МРТ позволяет оценить такие параметры как ФВ ЛЖ, конечно-систолический размер ЛЖ, объемы левого и правого предсердия, имеющие большое значение в диагностике ХСН [35]. Основным недостатком этого метода является его высокая стоимость, а также некоторая трудоемкость и длительность процедуры в сравнении с ЭхоКГ, что ограничивает его применение.

КТВР органов грудной клетки в повседневной клинической практике для диагностики ХСН и ХОБЛ не используется и применяется лишь при затруднениях в диагностике. Однако следует отметить, что такой метод обладает высокой чувствительностью, и позволяет диагностировать эмфизему даже на ранних стадиях ХОБЛ. С помощью КТВР возможно обнаружить неизменное изобра-

жение легких на вдохе и сотовое на выдохе [36]. Этот признак характерен именно для ранних стадий развития ХОБЛ. Мозаичность возникает за счет наличия воздушных ловушек; эти признаки свидетельствуют лишь о поражении малых дыхательных путей, и определяются как при ХОБЛ, так и других респираторных заболеваниях, например, бронхиальной астме и облитерирующем бронхолите. Патогномичным для пациентов с ХОБЛ симптомом, визуализируемым с помощью КТВР, является саблевидная деформация трахеи.

Для определения функции легких используют спирометрию, с помощью которой оценивают такие показатели, как форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ1 и их отношение (ОФВ1/ФЖЕЛ). Бронхиальная обструкция констатируется при ОФВ1 <80% от должного и ОФВ1/ФЖЕЛ <70%, при этом именно последний параметр является наиболее ранним симптомом ограничения воздушного потока. Степень бронхиальной обструкции лежит в основе классификации ХОБЛ. Рестриктивный тип нарушения вентиляции легких характеризуется пропорциональным снижением и ФЖЕЛ, и ОФВ1, но скорость воздушного потока не претерпевает никаких изменений: отношение ОФВ1/ФЖЕЛ остается нормальным. Для больных ХСН характерны как обструктивные, так и рестриктивные нарушения, которые способны усилить или, напротив, скрыть характерное для ХОБЛ ограничение скорости воздушного потока.

У больных с декомпенсацией ХСН возможно наличие преходящей бронхообструкции, связанной с интерстициальным отеком легких и соответствующим набуханием слизистой бронхов, их наружной компрессией и гиперреактивностью. Такое явление исчезает после стабилизации гемодинамики. Назначение диуретиков больным ХСН способно привести к значительному (до 35%) повышению ОФВ1 [7]. В то же время ОФВ1/ФЖЕЛ может находиться в пределах нормы при сочетании тяжелой ХОБЛ (обструктивный тип нарушений) с декомпенсацией ХСН и наличии интерстициального отека (рестриктивный тип нарушения вентиляции легких) [37]. В целом, отношение ОФВ1/ФЖЕЛ снижается с возрастом, достигая 70% у лиц >75 лет, что приводит к сложностям диагностики ХОБЛ у больных с ХСН старших возрастных групп.

Для оценки функции внешнего дыхания возможно использование бодиплетизмографии, позволяющей определить остаточный объем и остаточную емкость легких, а также оценить бронхиальное сопротивление. Увеличение остаточного объема и остаточной емкости легких происходит только за счет гиперинфляции и феномена “воздушной ловушки” и не связано с рестриктивными нарушениями. Для пациентов с ХОБЛ характерно отклонение измеряемых показателей от должных даже при

отсутствии какой-либо клинической симптоматики. При изолированной ХСН не выявлено какого-либо значимого изменения этих параметров [38].

Сатурация крови кислородом у больных с ХСН, как правило, находится в пределах нормы >95% [39]. Снижение сатурации крови кислородом связано с хронической гипоксией, часто присутствующей при ХОБЛ.

Что касается лабораторных методов исследования, на начальном этапе всем больным проводятся стандартные биохимические и клинические тесты. Анемия свидетельствует о неблагоприятном прогнозе у больных с ХСН [40]. У пациентов с тяжелым течением ХОБЛ при формировании гипоксемии развивается полицитемический синдром, включающий в себя такие признаки, как повышение уровня эритроцитов, гемоглобина, повышенную вязкость крови и замедление скорости оседания эритроцитов. Помощь в определении этиологии одышки может оказать определение бикарбонатов: у больных с тяжелым течением ХОБЛ развивается респираторный ацидоз, что приводит к компенсаторному повышению бикарбонатов.

У больных с остро возникшей одышкой для определения ее сердечной или легочной этиологии особенно важна оценка натрийуретических пептидов. Определение физиологически активного мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его метаболитически неактивного N-концевого предшественника NT-proBNP внесено в рекомендации по диагностике ХСН и в наши дни широко применяется не только для диагностики, но и для оценки эффективности терапии и прогноза у этих пациентов. При этом диагностическую ценность имеет не столько положительный, сколько отрицательный результат этого теста: так, при уровне NT-proBNP <125 пг/мл вероятность ХСН у пациента практически равна нулю. Повышенная же концентрация NT-proBNP ассоциируется с высоким риском летального исхода вне зависимости от ФВ ЛЖ, пола и возраста больных. Также возможно применение определения BNP для диагностики диастолической дисфункции у больных с острой сердечной недостаточностью [41]. Продукция BNP возрастает в соответствии с повышением диастолического давления в полости ЛЖ. Концентрация NT-proBNP коррелирует с тяжестью диастолической дисфункции у больных с ХСН при сохраненной ФВ ЛЖ. Однако незначительное либо умеренное повышение BNP возможно не только при ХСН. Уровень BNP возрастает с возрастом и при таких состояниях как почечная недостаточность, сепсис и легочная гипертензия [42].

Уровень BNP в сыворотке крови может использоваться для скрининга сердечной недостаточности у больных с обострением ХОБЛ. По данным BNP Consensus Working Group, значение BNP <100 пг/мл

в большинстве случаев позволяет исключить диагноз ХСН. Легочное сердце ассоциируется с умеренным (100–500 пг/мл) увеличением концентрации BNP [43], а его уровень  $\geq 500$  пг/мл указывает на высокую вероятность диагноза ХСН.

Результаты другого исследования [44], включавшего в себя 80 госпитализированных пациентов, продемонстрировали увеличение концентрации NT-proBNP у 88,7% больных с обострением ХОБЛ. При этом наиболее высокие значения NT-proBNP отмечены у больных с сочетанием ХОБЛ и тромбоэмболией легочной артерии ( $1735,9 \pm 523,8$  фмоль/мл), а также при сочетании ХОБЛ и ХСН ( $1405,4 \pm 626,8$  фмоль/мл). Кроме того, уровни NT-proBNP были выше у умерших больных ( $1484,6 \pm 618,7$  фмоль/мл) по сравнению с выжившими ( $1003,7 \pm 527,1$  фмоль/мл) ( $p=0,013$ ). Из вышесказанного можно сделать вывод, что у пациентов с обострением ХОБЛ уровень NT-proBNP в плазме крови является достоверным маркером определения степени тяжести и прогноза заболевания.

Следует упомянуть проспективное исследование о прогностической ценности “кардиальных биомаркеров” — NT-proBNP, тропонин Т, при обострении ХОБЛ [45]. В этом исследовании при-

няли участие 250 больных с обострением ХОБЛ. Уровень NT-proBNP превышал норму ( $>220$  пмоль/л) у 26%, а уровень тропонина Т ( $>0,03$  мкг/л) у 16,6% пациентов. При этом у пациентов с ХОБЛ и повышенной концентрацией NT-proBNP и тропонина Т 30-суточная летальность достоверно в 15 раз превышала таковую у больных с нормальными значениями обоих показателей вне зависимости от параметров функции легких, возраста, индекса массы тела, а также таких показателей тяжести обострения ХОБЛ, как PaCO<sub>2</sub> и баллы шкалы CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, age  $\geq 65$ ) ( $p<0,001$ ). Полученные результаты указывают на то, что неблагоприятный прогноз при обострении ХОБЛ во многих случаях обусловлен ССЗ.

Учитывая все вышесказанное, не стоит забывать, что диагностическая роль натрийуретических пептидов при коморбидности ХСН и ХОБЛ все же недостаточно изучена, и результаты их определения должны трактоваться с осторожностью.

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

## Литература/References

- Mareev V, Fomin I, Ageev F, et al. Clinical Guidelines. Chronic Heart Failure (CHF). Serdechnaja Nedostatochnost'. 2017;18(1):3-40. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная недостаточность. 2017;18(1):3-40. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
- Roger V, Go A, Lloyd-Jones D, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2012 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2012;125(1):188-97. doi:10.1161/cir.0b013e3182456d46.
- Maggioni A, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservationalResearch Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013;15(7):808-17. doi:10.1093/eurjhf/hft050.
- Flu W, van Gestel Y, van Kooijck J, et al. Co-existence of COPD and left ventricular dysfunction in vascular surgery patients. Respir Med. 2010;104(5):690-6. doi:10.1016/j.rmed.2009.11.013.
- Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, et al. Prevalence of Comorbidities in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Respiration. 2010;80(2):112-9. doi:10.1159/000281880.
- Hawkins N, Wang D, Petrie M, et al. Baseline characteristics and outcomes of patients with heart failure receiving bronchodilators in the CHARM programme. Eur J Heart Fail. 2010;12(6):557-65. doi:10.1093/eurjhf/hfq040.
- Lamprecht B. COPD bei Nichtrauchern — Ergebnisse der Salzburger “Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD)”-Studie. Atemwegs- und Lungenkrankheiten. 2011;37(02):45-7. doi:10.5414/atp37045 German.
- Sin D. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality. Proc Am Thorac Soc. 2005;2(1):8-11. doi:10.1513/pats.200404-032ms.
- McGarvey L, John M, Anderson J, et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. Thorax. 2007;62(5):411-5. doi:10.1136/thx.2006.072348.
- Buist A, McBurnie M, Vollmer W, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. The Lancet. 2007;370(9589):741-50. doi:10.1016/s0140-6736(07)61377-4.
- Pope C, Burnett R, Turner M, et al. Lung Cancer and Cardiovascular Disease Mortality Associated with Ambient Air Pollution and Cigarette Smoke: Shape of the Exposure-Response Relationships. Environ Health Perspect. 2011;119(11):1616-21. doi:10.1289/ehp.1103639.
- Singh D. Small Airway Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2017;80(4):317. doi:10.4046/trd.2017.0080.
- Fernández-Ruiz I. Air pollution accelerates progression of atherosclerosis. Nature Reviews Cardiology. 2016;13(7):379. doi:10.1038/nrcardio.2016.97.
- Rajan A, Joshi A, Hajizadegan E. Effect of Cigarette Smoking on Leukocytes Count in Human Adult Males. Internat J of Physiol. 2014;2(1):107. doi:10.5958/j.2320-608x.2.1.023.
- Ding J, Teng G. Molecular Imaging of Matrix Metalloproteinases in Vulnerable Plaque in Atherosclerosis. Acta Biophysica Sinica. 2011;27(4):312-3. doi:10.3724/sp.j.1260.2011.00312.
- Golikova I. MS180 system inflammation markers and markers of endothelial function in patients with coronary artery disease (unstable and stable angina). Atherosclerosis Supplements. 2010;11(2):146. doi:10.1016/s1567-5688(10)70681-4.
- Van Eeden S, Leipsic J, Paul Man S, et al. The Relationship between Lung Inflammation and Cardiovascular Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(1):11-6. doi:10.1164/rccm.201203-0455pp.
- Berger J. Risk of Myocardial Infarction and Stroke After Acute Infection or Vaccination. Yearbook of Neurology and Neurosurgery. 2006;2006:190-1. doi:10.1016/s0513-5117(08)70363-6.
- Patel A, Kowlessar B, Donaldson G, et al. Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(9):1091-9. doi:10.1164/rccm.201306-11700C.
- Donaldson G, Hurst J, Smith C, et al. Increased Risk of Myocardial Infarction and Stroke Following Exacerbation of COPD. Chest. 2010;137(5):1091-7. doi:10.1378/chest.09-2029.
- Cassee F, Mills N, Newby D. Cardiovascular Effects Of Inhaled Ultrafine And Nanosized Particles. Hoboken N.J.: John Wiley; 2011. 585 p. ISBN: 978-0-470-43553-9.
- Maurer J. Regular Physical Activity Modifies Smoking-related Lung Function Decline and Reduces Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-based Cohort Study. Yearbook of Pulmonary Disease. 2008;2008:76-7. doi:10.1016/s8756-3452(08)70575-9
- Davis T. Lung function, diabetes and the metabolic syndrome. Practical Diabetes. 2014;31(5):184-5. doi:10.1002/pdi.1861.
- Taranto-Montemurro L, Messineo L, Perger E et al. Cardiac Sympathetic Hyperactivity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea. COPD: J Chronic Obstruct Pulmon Dis. 2016;13(6):706-11. doi:10.1080/15412555.2016.1199668.
- Fabbri L, Beghe B, Agusti A. Cardiovascular mechanisms of death in severe COPD exacerbation: time to think and act beyond guidelines. Thorax. 2011;66(9):745-7. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200406.

26. Ponikowski P, Voors A, Anker S et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
27. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available at: <http://goldcopd.org>. 8 March 2018.
28. Olesen L, Andersen A. ECG as a first step in the detection of left ventricular systolic dysfunction in the elderly. *ESC Heart Fail*. 2015;3(1):44-52. doi:10.1002/ehf2.12067.
29. Triposkiadis F, Giamouzis G, Boudoulas K, et al. Left ventricular geometry as a major determinant of left ventricular ejection fraction: physiological considerations and clinical implications. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(3):436-44. doi:10.1002/ejhf.1055.
30. Kasner M, Sinning D, Lober J, et al. Heterogeneous responses of systolic and diastolic left ventricular function to exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2015;2(3):121-32. doi:10.1002/ehf2.12049.
31. Huang G, Xu J, Zhang T. Is Left Ventricular Ejection Fraction by Echo in Patients With Atrial Fibrillation Reliable? *JACC: Heart Failure*. 2017;5(6):468-9. doi:10.1016/j.jchf.2017.02.014.
32. Carluccio E, Dini F, Biagioli P, et al. The "Echo Heart Failure Score": an echocardiographic risk prediction score of mortality in systolic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(8):868-76. doi:10.1093/eurjhf/hft038.
33. A Critical Review of the Ability of Continuous Cardiac Output Monitors to Measure Trends in Cardiac Output. *Survey of Anesthesiology*. 2011;55(5):253. doi:10.1097/01.sa.0000400023.65937.be.
34. Arques S. Clinical relevance of spectral tissue Doppler-derived E/e' in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017. [Epub ahead of print]. doi:10.1002/ejhf.1084.
35. Schwitter J, Arai A. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2011;32(7):799-809. doi:10.1093/eurheartj/ehq481.
36. Balkissoon R. The Journal Club: Computed Tomography and COPD. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases*. J COPD Foundation. 2017;4(4):325-30. doi:10.15326/jcopdf.4.4.2017.0174.
37. Hawkins N, Petrie M, Jhund P, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):130-9. doi:10.1093/eurjhf/hfn013.
38. Asanov T, Gasimova S, Grishina K, et al. Evaluation of static and dynamic volumes measured by body plethysmography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Smolenskij medicinskij al'manah*. 2016;1:21-3. (In Russ.) Асанов Т.М., Гасимова С.Ф., Гришина К.М. и др. Оценка статических и динамических объемов, измеренных методом бодиплетизмографии, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Смоленский медицинский альманах*. 2016;1:21-3.
39. Statsenko ME, Ivanova DA, Sporova OE, et al. Clinical peculiarities, life quality and cardio-renal relationships in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal*. 2012;4(36):22-7. (In Russ.) Стаценко М.Е., Иванова Д.А., Спорова О.Е. и др. Особенности клиники, качества жизни и кардиоренальных взаимоотношений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2012;4(36):22-7.
40. Cattadori G, Agostoni P, Corrà U, et al. Heart failure and anemia: Effects on prognostic variables. *Eur J Intern Med*. 2017;37:56-63. doi:10.1016/j.ejim.2016.09.011.
41. Omar H, Guglin M. Extremely elevated BNP in acute heart failure: Patient characteristics and outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;218:120-5. doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.038.
42. Daniels L, Maisel A. Natriuretic peptides. *JACC*. 2007;50(25):2357-68. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.021.
43. Maisel A, Mueller C. European-North American B-Type Natriuretic Peptide (BNP) Consensus Working Group. *Congestive Heart Failure*. 2008;14:4-4. doi:10.1111/j.1751-7133.2008.tb00001.x.
44. Baimakanova G, Avdeev S. Diagnostic and prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with acute exacerbations of COPD. *Pul'monologiya*. 2011;6:80-6. (In Russ.) Баймаканова Г.Е., Авдеев С.Н. Диагностическая и прогностическая значимость конечного N-отрезка мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) при обострении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2011;6:80-6.
45. Chang C, Robinson S, Mills G, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2011;66(9):764-8. doi:10.1136/thx.2010.155333.