

Шпагина Л. А.¹, Камнева Н. В.¹, Куделя Л. М.¹, Котова О. С.¹, Шпагин И. С.¹, Кузнецова Г. В.¹, Аникина Е. В.¹, Герасименко Д. А.¹, Сараскина Л. Е.², Суровенко Т. Н.³, Пономарева А. В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

² ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет» Минобрнауки России, Красноярск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

<i>Цель</i>	Сердечная недостаточность (СН) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное коморбидное состояние. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ПХОБЛ) – отдельный фенотип, что позволяет предположить особенности развития СН. Трудности диагностики СН у таких больных определяют актуальность поиска дополнительных маркеров. Цель работы: выявить маркеры СН у больных ПХОБЛ.
<i>Материал и методы</i>	В одноцентровое когортное проспективное наблюдательное исследование были включены 345 больных. Основная группа – больные ПХОБЛ, группа сравнения – больные ХОБЛ вследствие курения табака, контрольная группа – условно здоровые лица. Группы сформированы методом подбора по индексу соответствия, способ подбора пар 1:1 с помощью поиска «ближайшего соседа», ковариаты для сопоставления – продолжительность ХОБЛ, пол, возраст. В каждую группу включены 115 больных. Основными неблагоприятными производственными факторами были кремнийсодержащая пыль и органические растворители. Диагноз ХОБЛ устанавливали по критериям GOLD, СН – в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями. Определение маркеров проводили методом многофакторной логистической регрессии. Анализ вероятности событий с учетом времени до их наступления выполняли методом Каплан–Мейера.
<i>Результаты</i>	СН у больных ПХОБЛ характеризовалась бивентрикулярным поражением, сохраненной фракцией выброса левого желудочка, частыми госпитализациями в связи с декомпенсацией (17,5% в сравнении с 9,5% при ХОБЛ у курильщиков табака). Маркерами СН у больных ПХОБЛ были стаж работы более 20 лет, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) более 35 мм рт. ст. по данным доплер-эхокардиографии, диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL _{CO}) менее 50%, повышение сывороточных концентраций хемокин-лиганда 18 (CCL18), протеина S-100-бета и N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP). Диагностическая чувствительность многофакторной модели составила 84%, специфичность – 81%. Для целей скрининга предложены две модели, включающие следующие параметры: стаж работы, воздействие ароматических углеводородов, снижение расстояния, пройденного в тесте с 6-минутной ходьбой, более 60 м в год и стаж работы, воздействие неорганической пыли, снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду более 55 мл в год.
<i>Заключение</i>	Маркерами развития СН у больных ПХОБЛ являются стаж работы более 20 лет, СДЛА более 35 мм рт. ст., DL _{CO} менее 50%, повышение сывороточных концентраций CCL18, протеина S-100-бета и NT-pro-BNP.
<i>Ключевые слова</i>	Сердечная недостаточность; профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких; диагностика; прогноз
<i>Для цитирования</i>	Shpagina L.A., Kamneva N.V., Kudelya L.M., Kotova O.S., Shpagin I.S., Kuznetsova G.V. et al. Diagnostic and Prognostic Markers of Chronic Heart Failure in Patients With Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(7):44–52. [Russian: Шпагина Л.А., Камнева Н.В., Куделя Л.М., Котова О.С., Шпагин И.С., Кузнецова Г.В. и др. Оптимизация диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких. <i>Кардиология</i> . 2020;60(7):44–52]
<i>Автор для переписки</i>	Котова Ольга Сергеевна. E-mail: ok526@yandex.ru

Сочетание хронической сердечной недостаточности (СН) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – одно из наиболее часто встречаемых коморбидных состояний. По данным разных источников, распространенность ХОБЛ у больных СН варьирует

от 8 до 41 %, СН у больных ХОБЛ – от 16 до 70% [1–3]. В условиях коморбидности наблюдают увеличение тяжести и ухудшение прогноза как СН, так и ХОБЛ [4, 5]. В настоящее время известно несколько механизмов взаимосвязи двух заболеваний. Правожелудочковая недо-

статочность может быть непосредственным осложнением ХОБЛ и развиваться вследствие увеличения постнагрузки при развитии легочной гипертензии (ЛГ) [6]. ХОБЛ служит фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являющихся этиологическими факторами СН [2]. Из-за эмфиземы изменяется анатомия органов грудной клетки, что приводит к нарушению диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) [7]. Однако наиболее значимым считается системное воспаление. Иммунный ответ на воздействие ингалированных повреждающих частиц сопровождается не только ремоделированием респираторной системы с развитием ХОБЛ, но и проникновением провоспалительных цитокинов, свободных радикалов кислорода, металлопротеиназ, профиброзных факторов роста в системный кровоток. Это способствует прогрессированию гипертрофии и фиброза сосудистой стенки с увеличением постнагрузки на ЛЖ, фиброзу и ремоделированию миокарда, что в дальнейшем приводит к нарушению функции [8]. ХОБЛ – гетерогенное состояние, при котором клеточно-молекулярные механизмы, системная активность воспаления в разных случаях могут существенно отличаться. Профессиональная ХОБЛ (ПХОБЛ) является результатом срыва адаптации при взаимодействии легких как барьерного органа и агрессивных факторов производственной среды – промышленных аэрозолей [9]. Ряд исследований показал специфичность воспаления и фенотипа ПХОБЛ [10], что позволяет предположить и особенности развития коморбидной СН.

Существующие программы периодических медицинских осмотров ориентированы на выявление ХОБЛ. Диагностика СН у таких больных затруднена из-за общности симптомов двух заболеваний [11]. Кроме того, уровень стандартного диагностического маркера СН N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных ХОБЛ может быть повышен вследствие ЛГ, что дополнительно затрудняет дифференциальный диагноз [12]. Раннее выявление СН и своевременная эффективная терапия способствуют увеличению продолжительности жизни и сохранению трудоспособности больных. Таким образом, исследование закономерностей развития и поиск дополнительных предикторов СН у больных ПХОБЛ являются актуальными.

Цель исследования: выявить маркеры развития СН у больных ПХОБЛ.

Материал и методы

Выполнено одноцентровое когортное проспективное наблюдательное исследование с участием 345 больных.

Основная исследуемая группа представлена больными ПХОБЛ (n=115). Группу сравнения составили больные ХОБЛ (n=115) вследствие курения табака без профессиональных рисков здоровью. Результаты исследования молекулярных маркеров сравнивали с данными условно здоровых лиц группы контроля (n=115).

Больных включали в исследование в случае, если они соответствовали следующим критериям: информированное согласие на участие в исследовании, возраст от 45 до 70 лет, диагноз ХОБЛ, соответствующий критериям GOLD, – отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после ингаляции бронхолитика 70% или меньше [13]; в группу ПХОБЛ – воздействие промышленных аэрозолей с превышением предельно допустимых концентраций (ПДК) в воздухе рабочей зоны, стаж работы на момент первых симптомов ХОБЛ не менее 5 лет; в группу сравнения – курение табака не менее 5 лет, индекс пачка-лет не менее 10 и отсутствие профессиональных рисков здоровью.

Критериями отказа от включения были другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы (допускали наличие простого хронического бронхита), ССЗ и СН до начала работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей и появления респираторных симптомов, инфекционный эндокардит и другие заболевания клапанного аппарата сердца, воспалительные заболевания миокарда, тиреотоксикоз, сахарный диабет, ожирение III степени, наличие противопоказаний к диагностическим процедурам исследования.

По критериям в основную группу включены 117 больных, в группу сравнения – 121. На следующем этапе проведено формирование исследуемых групп методом подбора по индексу соответствия. Способ подбора пар 1:1 с помощью поиска «ближайшего соседа». Ковариаты для сопоставления: продолжительность ХОБЛ, пол, возраст. В результате численность каждой группы составила 115 больных.

Экспертиза связи ХОБЛ с профессией проведена в центре профпатологии г.Новосибирска (ГБУЗ НСО «ГКБ №2»). Гигиенический анализ условий труда выполнен согласно Р. 2.2.2006–05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда». Использованы данные из санитарно-гигиенических характеристик условий труда работника, составленных экспертами отдела надзора по гигиене труда, коммунальной гигиене Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области на момент первичной диагностики профессионального заболевания либо из результатов специальной оценки условий труда, предоставленных работодателями. Больные ПХОБЛ были работниками предприятий машиностроения (ОКВЭД 30.30), производства стекла

(ОКВЭД 23.13). Основными неблагоприятными факторами на рабочих местах были неорганическая пыль в концентрациях, превышающих предельно допустимые в 2–9,7 раза, органические растворители в пределах 1,5–6,5 ПДК, пары металлов с превышением ПДК до 1,5 раза. Другими неблагоприятными производственными факторами были нагревающий микроклимат, общая и/или локальная вибрация, шум. Стаж работы составил 26 [19; 36] лет.

Оценка статуса курения показала, что доля курящих и бывших курильщиков в основной исследуемой группе ПХОБЛ составила 30,4% (35 человек), в группе контроля – 32,2% (37 человек), в группе сравнения – 100% больных ($p=0,002$, различия достоверны по отношению к группе сравнения). Длительность курения была 31 [26; 38] год в основной группе, 32 [25; 40] года в группе сравнения и 30 [25; 37] лет в группе контроля ($p=0,76$). Индекс пачка-лет составил в основной группе 25 [22; 33], в группе сравнения – 29 [25; 37], в группе контроля – 27 [23; 31], различия недостоверны ($p=0,08$).

Конечная точка – хроническая СН, т.е. наличие любых признаков нарушения функции миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и/или повышения уровня NT-pro-BNP более 125 пг/мл [14].

Правожелудочковую, левожелудочковую или бивентрикулярную СН диагностировали на основании преобладания симптомов и эхокардиографических признаков поражения соответствующего отдела сердца.

Декомпенсацию СН констатировали при быстром нарастании симптомов СН, требующем экстренной госпитализации и изменения терапии [14].

Характеристика исследуемых больных представлена в табл. 1.

Все больные получали лечение согласно рекомендациям Российского респираторного общества и GOLD 2018–2020.

Для выявления отличий СН у больных ПХОБЛ выполнена оценка симптомов, результатов доплер-ЭхоКГ, определены сывороточные концентрации NT-pro-BNP. Этиологию СН оценивали по данным медицинской документации. Для поиска факторов, ассоциированных с СН, всем больным выполнены оценка симптомов, частоты обострений, результатов исследования функции легких, цитологическое исследование индуцированной мокроты, эозинофилов крови, состояния гемодинамики малого круга кровообращения, гигиенических параметров условий труда, молекулярных маркеров системного воспаления и органических повреждений. Симптомы оценивали с помощью анкеты COPD assessment test (CAT) [15], обострение диагностировали согласно определению GOLD [13]. Для оценки функции легких проведены спирография с пробой с бронхолитиком (в соответствии со стандартом ATS/ERS 2005 [16]), тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ), исследование насыщения (сатурации) крови кислородом, исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) дважды с интервалом 12 мес, бодиплетизмография.

Доплер-ЭхоКГ выполнена на ультразвуковом сканере Mindray DC-N3. Определяли время изоволюметрического расслабления правого и левого желудочков (IVRT), отношение максимальных скоростей раннего диастолического наполнения левого желудочка и подъема его основания в раннюю диастолу (E/ϵ), трансмитральный кровоток (E/A), индекс объема левого предсердия, максимальную скорость трикуспидальной регургитации, фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), фракцию укорочения левого желудочка, конечные диастолический и систолический размеры левого желудочка, конечные диастолический и систолический объемы левого желудочка, базальный размер правого желудочка, площадь правого желудочка в систолу и диастолу,

Таблица 1. Характеристика исследуемых больных

Показатель	ПХОБЛ (n=115)	ХОБЛ у курильщиков табака (n=115)	Контрольная группа (n=115)	P
Возраст, годы	61 [54; 63]	60 [55; 62]	57 [54; 59]	0,120
Пол, абс. (%)				
М	80 (69,6)	78 (67,8)	75 (65,2)	0,185
Ж	35 (30,4)	37 (32,2)	40 (34,8)	0,185
Раса (европеоид) абс. (%)	115 (100)	115 (100)	115 (100)	1,000
Продолжительность ХОБЛ, годы	11 [8; 14]	10 [8; 13]	–	0,433
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	61,2±3,10	54±4,53	102,5±6,13	0,011*
ОФВ ₁ , %	60,3±4,92	55,7±3,47	101,7±5,39	0,011*
Группа по GOLD, абс. (%)				
A	2 (1,7)	5 (4,3)	–	0,048**
B	66 (57,4)	41 (35,7)	–	0,048
C	5 (4,3)	15 (13,0)	–	0,002
D	42 (36,5)	54 (47,0)	–	0,120

* – различия достоверны по отношению к группе контроля; ** – сравнение групп при помощи точного теста Фишера; ПХОБЛ – профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

фракцию изменения площади правого желудочка, систолические размеры предсердий, толщину задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, толщину передней стенки правого желудочка, диаметр выносящего тракта правого желудочка, диаметр выносящего тракта левого желудочка, систолическую экскурсию фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE), систолическое давление в легочной артерии. Концентрации в системном кровотоке хемокин-лиганда 18 (CCL18), общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ), тропонина Т, протеина S-100-бета, NT-proBNP, фактора Виллебранда, С-реактивного белка определены методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа (8-канальный планшетный фотометр Expert Plus,) при стандартной длине волны измерения 450 нм с помощью наборов фирм-производителей.

Продолжительность исследования составила 16 [12; 18] мес.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программного обеспечения SPSS 24.0 и Statistica 9.0. Соответствие данных нормальному распределению оценивали методом Колмогорова–Смирнова. При сравнении более двух групп в расчет статистических тестов вводили поправку Бонферрони. Данные описательной статистики представлены в виде среднего и его стандартной ошибки ($M \pm m$) для непрерывных переменных при нормальном распределении, медианы и межквартильного интервала (Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль] при распределении, отличном от нормального, и в виде долей для качественных переменных. Сравнение групп по непрерывным переменным проводили при помощи теста Крускала–Уоллиса, по качественным – критерия хи-квадрат. Анализ вероятности событий с учетом времени до их наступления выполняли методом Каплана–Мейера, различия между группами рассчитывали при помощи критерия Гехана. Определение маркеров проводили методом одно- и многофакторного логистического регрессионного анализа. Непрерывные переменные переводили в дихотомические, в качестве точки отсечения принимали 25-й или 75-й перцентиль. Рассчитывали коэффициент регрессии (B), отношение шансов (ОШ) и их 95% доверительный интервал (ДИ). Значимость отличия коэффициентов от нуля определяли при помощи статистики Вальда. Анализ практической ценности прогноза проводили методом построения ROC-кривых соотношений чувствительности и специфичности. Площадь под ROC-кривой 50% и более означала приемлемую различающую способность модели. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, а также с со-

блюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты

Доля больных с СН в группе ПХОБЛ была выше, чем в группе ХОБЛ вследствие курения табака: 63 (54,8%) и 41 (35,6%) соответственно ($\chi^2=6,2$; $p=0,002$). Критерию повышения NT-pro-BNP сыворотки крови соответствовали все случаи диагностированной СН, значения составили у больных ПХОБЛ и СН $2195 \pm 122,5$ пг/мл, в группе сравнения – $943 \pm 54,2$ пг/мл ($p=0,001$). В подгруппе ПХОБЛ и СН у 61 (96,8%) больного, в подгруппе ХОБЛ и СН у 40 (97,6%) больных одновременно наблюдали изменения E/ϵ и/или снижение фракции выброса (ФВ) левого и/или правого желудочков. Значения E/ϵ составили $16,2 \pm 5,03$ и $13,5 \pm 3,12$ соответственно ($p=0,01$); значения ФВ правого желудочка – $70,3 \pm 4,92$ и $55,1 \pm 4,30$ ($p=0,01$), ФВ ЛЖ – $69,2 \pm 3,16$ и $57,0 \pm 4,54$ соответственно ($p=0,01$).

У больных ПХОБЛ преобладала бивентрикулярная СН – 44 (69,8%) случая. Только правожелудочковую недостаточность наблюдали у 15 (23,8%) больных, левожелудочковую – у 4 (6,3%). У больных ХОБЛ табакокурения число случаев бивентрикулярной и только правожелудочковой недостаточности было сопоставимо – 19 (46,3%) и 17 (41,5%) соответственно, число больных с левожелудочковой недостаточностью – 5 (12,2%). В обеих группах большинство случаев СН было представлено вариантом с сохраненной ФВ ЛЖ: у больных ПХОБЛ – 47 (74,6%), у больных ХОБЛ табакокурения – 23 (56,1%) ($p=0,002$).

Оценка этиологии СН показала, что у больных ПХОБЛ причинами были ишемическая болезнь сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) – 15 (23,8%) случаев, АГ – 15 (23,8%), вторичные кардиомиопатии (кроме указанных в критериях исключения) – 14 (22,2%), ИБС – 12 (19,1%), АГ – 7 (11,1%). У больных ХОБЛ вследствие курения табака причинами СН были АГ и ЛГ – по 14 (34,1%) случаев, ИБС в сочетании с АГ – 6 (14,6%), ИБС – 5 (12,2%), вторичные кардиомиопатии – 2 (5,0%).

В течение года в подгруппе ПХОБЛ и СН было 11 случаев декомпенсации СН, потребовавших госпитализации, в подгруппе ХОБЛ табакокурения и СН – 4 случая. По данным анализа с помощью метода Каплана–Мейера выживаемость без декомпенсации СН у больных ПХОБЛ была достоверно больше, чем при ХОБЛ табакокурения – 91 и 83% соответственно ($p=0,032$).

Таблица 2. Взаимосвязи клинико-функциональных и молекулярных маркеров с развитием СН у больных ПХОБА (однофакторный анализ)

Показатель	ОШ	95% ДИ	Статистика Вальда	p
Стаж работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей на момент появления респираторных симптомов более 20 лет	3,31	От 1,21 до 9,01	5,43	0,020
Воздействие органических растворителей	3,57	От 1,30 до 9,72	6,12	0,013
Воздействие неорганической пыли	2,19	От 1,04 до 4,64	4,21	0,040
Индекс САТ более 10 баллов	2,61	От 1,14 до 5,94	5,19	0,023
Расстояние в ТШХ менее 250 м	2,32	От 1,07 до 5,00	4,55	0,033
Уменьшение расстояния в ТШХ более чем на 60 м в год	2,42	От 1,02 до 5,70	4,04	0,044
ОФВ ₁ <50%	2,78	От 1,06 до 7,26	4,34	0,037
Насыщение крови кислородом в покое менее 95%	3,30	От 1,33 до 8,22	6,64	0,010
СДАА более 35 мм рт. ст.	3,57	От 1,31 до 9,72	6,18	0,013
DL _{CO} менее 50%	2,83	От 1,03 до 7,83	4,03	0,045
Госпитализации в связи с обострением ХОБА в течение года	2,25	От 1,01 до 5,01	3,93	0,047
ССЛ18 более 15 нг/мл	3,20	От 1,08 до 9,45	4,44	0,035
Тропонин Т более 0,06 нг/мл	2,45	От 1,06 до 5,65	4,43	0,035
Протеин S-100-бета более 0,25	5,3	От 1,11 до 10,06	4,40	0,036
NT-proBNP более 125 пг/мл	3,8	От 1,16 до 12,12	4,88	0,027
Фактор Виллебранда более 3,5 ЕД/л	2,56	От 1,01 до 6,43	3,99	0,046

СН – сердечная недостаточность; ПХОБА – профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; САТ – COPD assessment test, ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХОБА – хроническая обструктивная болезнь легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; СДАА – систолическое давление в легочной артерии; ССЛ18 – хемокин-лиганд 18; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

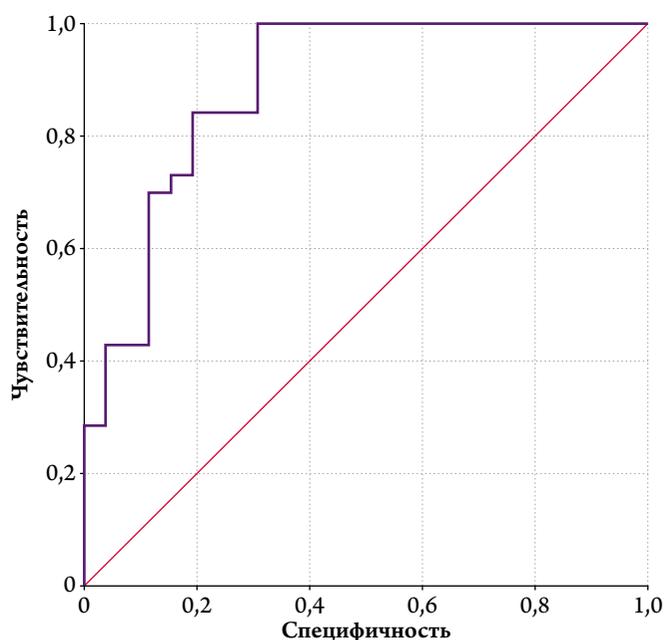
По данным однофакторного логистического регрессионного анализа определены связи с риском развития СН гигиенических параметров, фенотипа ПХОБА и сывороточных биохимических маркеров (табл. 2). У больных ХОБА, вызванной курением табака, с риском развития СН были ассоциированы выраженность симптомов ХОБА – индекс САТ более 10 баллов (ОШ 1,55 при 95% ДИ от 1,03 до 2,62; p=0,045), тяжесть бронхообструкции – ОФВ₁ <50% (ОШ 1,69 при 95% ДИ от 1,15 до 3,51; p=0,040), дистанция ТШХ менее 350 м (ОШ 1,32 при 95% ДИ от 1,03 до 3,46; p=0,048), обострение ХОБА в течение года (ОШ 1,39 при 95% ДИ от 1,74 до 2,08; p=0,048).

Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что в наибольшей степени с риском развития СН у больных ПХОБА были связаны стаж работы на момент появления респираторных симптомов более 20 лет, ΔГ, DLCO менее 50%, повышенные сывороточные концентрации ССЛ18, протеина S-100-бета, NT-proBNP (табл. 3).

При значении решения уравнения логистической регрессии, большем или равном 0,55, диагностическая чувствительность модели составляла 84%, специфичность 81%. Площадь под кривой чувствительность–специфичность составила 0,89 (при 95% ДИ от 0,83 до 0,95; p=0,001; рис. 1).

Значение 2 Log правдоподобия было 48,4, значение R-квадрата Кокса и Снелла составило 0,445, R-квадрата Найджелкерка – 0,495, т.е. модель объясняет до 49,5% дисперсии распространенности СН.

Рисунок 1. ROC-кривая многофакторной модели оценки вероятности развития сердечной недостаточности у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких



Для периодических медицинских осмотров необходимы недорогие, простые для выполнения и требующие минимальных затрат времени методы обследования. Использование соответствующих данным критериям пред-

Небилет®

Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹

-  Эффективное снижение АД²
-  Хорошая переносимость²
-  Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³



Один раз в сутки¹
Два механизма действия¹
Два показания:
артериальная гипертензия, стабильная
хроническая сердечная недостаточность
легкой и средней степени тяжести
(в составе комбинированной терапии)
у пациентов старше 70 лет

АГ-артериальная гипертензия, ХСН-хроническая сердечная недостаточность

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, заливая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флоксапином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены часто встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет® от 05.02.2020.**

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01-050220
2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44
3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849



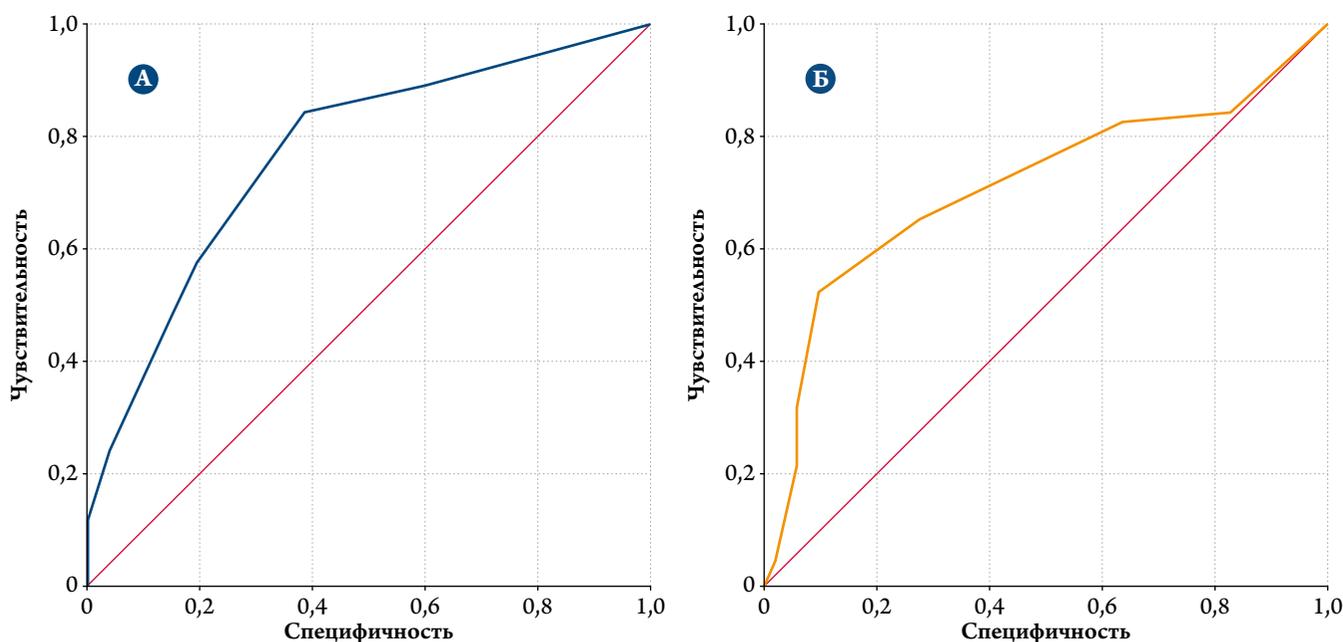
Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок 5
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 05.02.2020 RU_Neb_03_2020_y1_print одобрен 04.2020

Таблица 3. Риск развития СН у больных ПХОБЛ по данным многофакторного анализа

Показатель	В	ОШ	95% ДИ	Статистика Вальда	Р
Стаж работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей на момент появления респираторных симптомов более 20 лет	1,50	4,45	От 1,19 до 4,32	4,95	0,026
СДЛА более 35 мм рт. ст.	1,43	4,17	От 1,13 до 3,99	4,60	0,032
DL _{CO} менее 50%	1,11	3,03	От 1,01 до 10,91	4,01	0,045
CCL18 более 15 нг/мл	1,50	4,47	От 1,21 до 5,48	5,02	0,025
Протеин S-100-бета более 0,25 мкг/л	1,46	4,31	От 1,56 до 8,34	5,13	0,014
NT-proBNP более 125 пг/мл	1,38	3,97	От 1,05 до 7,16	4,13	0,042

СН – сердечная недостаточность; ПХОБЛ – профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; CCL18 – хемокин-лиганд 18; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Рисунок 2. ROC-кривые моделей скрининговой диагностики сердечной недостаточности у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких



А – при воздействии органических растворителей; Б – при воздействии кремнийсодержащей пыли.

кторов позволило составить две диагностические модели. Первая модель включала наличие в составе промышленных аэрозолей органических растворителей (ОШ 1,5 при 95% ДИ от 1,02 до 7,78), стаж работы более 20 лет (ОШ 1,4 при 95% ДИ от 1,04 до 7,05), уменьшение расстояния в ТШХ более чем на 60 м в год (ОШ 2,03 при 95% ДИ от 1,55 до 9,24). Комбинация трех указанных критериев позволяла диагностировать СН у больных ПХОБЛ с чувствительностью 82% и специфичностью 71%, площадь под кривой чувствительность–специфичность составила 0,76 (при 95% ДИ от 0,68 до 0,86; $p=0,01$). Вторая модель включала наличие в составе промышленного аэрозоля неорганической пыли (ОШ 2,5 при 95% ДИ от 1,74 до 4,30), стаж работы в указанных условиях более 10 лет (ОШ 1,5 при 95% ДИ от 1,1 до 3,49), снижение ОФВ₁ более чем на 55 мл/год (ОШ 2,6

при 95% ДИ от 1,3 до 5,29). Три критерия диагностировали СН у больных ПХОБЛ с чувствительностью 80% и специфичностью 65%. Площадь под кривой чувствительность – специфичность составила 0,72 (при 95% ДИ от 0,62 до 0,81; $p=0,005$; рис. 2).

Значение -2 Log правдоподобия достигало 68,2 и 70,1. Модели объясняли 35,5 и 37,4% дисперсии СН соответственно.

Обсуждение

Таким образом, вероятность развития СН у больных ПХОБЛ была взаимосвязана с условиями труда, стажем работы, клинико-функциональными особенностями респираторной патологии. У большинства исследуемых больных ХОБЛ развивалась коморбидная СН с сохраненной ФВ ЛЖ, что соответствует из-

вестным данным [11]. При этом дополнительно определено, что частота данного варианта СН при ПХОБЛ больше, чем при ХОБЛ табакокурения. Наблюдали бивентрикулярное поражение без явного преобладания дисфункции правого или левого желудочка, что можно объяснить системным воспалением. Результаты исследования молекулярных маркеров позволяют предположить, что отличием системных проявлений ПХОБЛ, коморбидной с СН, может быть субклиническое повреждение органов. Субфенотип был ассоциирован с маркерами воспаления легочной паренхимы (CCL18) [17] и повреждений сердца (тропонин Т) [18], головного мозга (белок S-100-бета) [19], эндотелия (фактор Виллебранда) [20]. Из особенностей фенотипа ПХОБЛ, коморбидной с СН, следует отметить снижение диффузионной способности легких. Вероятно, что в условиях коморбидности интерстициальный компонент ремоделирования легких больше, что усиливает системную и тканевую гипоксемию и способствует системным повреждениям. Дополнительными факторами, определяющими особенности развития СН у больных ПХОБЛ, могут быть прямое влияние кардиотоксичных компонентов промышленных аэрозолей, в том числе органических растворителей, на сосуды и миокард [21], а также проатерогенное влияние химических веществ и пыли [22, 23].

Ранее в проведенных исследованиях доказано, что при сочетании ХОБЛ и СН увеличивается тяжесть симптомов, снижается переносимость физической нагрузки, увеличивается частота обострений ХОБЛ и декомпенсаций СН [24, 25]. В исследуемых группах наблюдали те же закономерности.

Выявленные отличия позволили рассчитать модель множественной логистической регрессии, дифференци-

рующую коморбидное состояние ПХОБЛ и СН. Дополнительно разработаны две скрининговые диагностические модели, основанные на параметрах, определяемых с минимальными затратами времени. Эти модели могут быть использованы при проведении периодических медицинских осмотров работающих больных ПХОБЛ для определения лиц группы риска, нуждающихся в обследовании в целях выявления СН.

Основным ограничением данного исследования является набор больных в условиях одного центра. Необходимо дальнейшая валидация выявленных маркеров на независимых когортах больных.

Заключение

В условиях коморбидности с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких характерно развитие бивентрикулярной сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Стаж работы более 20 лет, систолическое давление в легочной артерии более 35 мм рт. ст., диффузионная способность легких по монооксиду углерода менее 50%, сывороточные концентрации CCL18 более 15 нг/мл, протеина S-100-бета более 0,25 мкг/л, NT-pro-BNP более 125 пг/мл являются маркерами сердечной недостаточности у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью легких.

Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №19-74-30011).

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 10.02.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Figueira Gonçalves JM, Dorta Sánchez R, Rodríguez Pérez M del C, Viña Manrique P, Díaz Pérez D, Guzmán Saenz C et al. Comorbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Canarias (estudio CCECAN). *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2017;29(4):149–56. DOI: 10.1016/j.arteri.2017.01.003
2. Carter P, Lagan J, Fortune C, Bhatt DL, Vestbo J, Niven R et al. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(17):2166–77. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.063
3. Malerba M, Ragnoli B, Salameh M, Sennino G, Sorlini ML, Radaeli A et al. Sub-clinical left ventricular diastolic dysfunction in early stage of chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2011;25(3):443–51. PMID: 22023769
4. Gazizyanova V.M., Bulashova O.V., Hazova E.V., Hasanov N.R., Oslopov V.N. Clinical features and prognosis in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Kardiologia*. 2019;59(6S):51–60. [Russian: Газизьянова В.М., Булашова О.В., Хазова Е.В., Хасанов Н.Р., Ослопов В.Н. Особенности клинического фенотипа и прогноза хронической сердечной недостаточности в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2019;59(6S):51–60]. DOI: 10.18087/cardio.2674
5. Sato Y, Yoshihisa A, Oikawa M, Nagai T, Yoshikawa T, Saito Y et al. Prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease on adverse prognosis in hospitalized heart failure patients with preserved ejection fraction – A report from the JASPER registry. *Journal of Cardiology*. 2019;73(6):459–65. DOI: 10.1016/j.jcc.2019.01.005
6. Portillo K, Torralba Y, Blanco I, Burgos F, Rodríguez -Roisin R, Rios J et al. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;10:1313–20. DOI: 10.2147/COPD.S78180
7. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr JJ, Enright PL, Hoffman EA et al. Percent Emphysema, Airflow Obstruction, and Impaired Left Ventricular Filling. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(3):217–27. DOI: 10.1056/NEJMoa0808836
8. López-Sánchez M, Muñoz-Esquerre M, Huertas D, Montes A, Molina-Molina M, Manresa F et al. Inflammatory markers and circulating extracellular matrix proteins in patients with chronic obstructive pulmonary disease and left ventricular diastolic dysfunction: Inflammatory pattern in COPD and LVDD. *The Clinical Respiratory Journal*. 2017;11(6):859–66. DOI: 10.1111/crj.12428

9. Sakolchik M.A., Gorblyansky Yu.Yu., Podmogilnaya K.V., Fedyakina V.V. Epidemiological features of occupational chronic obstructive lung disease. *Occupational Health and Industrial Ecology*. 2018;7:51–5. [Russian: Сакольчик М.А., Горблянский Ю.Ю., Подмогильная К.В., Федякина В.В. Эпидемиологические особенности профессиональной хронической обструктивной болезни легких. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018;7:51–5]. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-7-51-55
10. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, Putcha N, Eisner MD, Kanner RE et al. Occupational Exposures Are Associated with Worse Morbidity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(5):557–65. DOI: 10.1164/rccm.201408-1407OC
11. Muñoz-Ferrer A, Rodriguez-Pons L, Garcia-Olivé I, Lupón J, de Antonio M, Domingo M et al. Airflow limitation in patients with heart failure: Prevalence and associated factors. *Medicina Clínica*. 2019;153(5):191–5. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.11.016
12. Avdeev S.N., Gaynitdinova V.V., Tsareva N.A., Merzhoeva Z.M. Natriuretic peptides as markers of development and prognosis of the severity of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(6):333–7. [Russian: Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Царева Н.А., Мержоева З.М. Натрийуретические пептиды как маркеры развития и прогноза тяжести легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(6):333–7]
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 report. Av. at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMVP.pdf.
14. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–164. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
15. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *European Respiratory Journal*. 2009;34(3):648–54. DOI: 10.1183/09031936.00102509
16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*. 2005;26(2):319–38. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805
17. Muñoz-Esquerre M, Aliagas E, López-Sánchez M, Escobar I, Huer-tas D, Penín R et al. Vascular disease in COPD: Systemic and pulmonary expression of PARC (Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine). *PLOS ONE*. 2017;12(5):e0177218. DOI: 10.1371/journal.pone.0177218
18. Neukamm AM, Høise AD, Hagve T-A, Søyseth V, Om-land T. High-sensitivity cardiac troponin T levels are increased in stable COPD. *Heart*. 2013;99(6):382–7. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303429
19. Deboevere N, Marjanovic N, Sierecki M, Marchetti M, Dubocage M, Magimel E et al. Value of copeptin and the S-100b protein assay in ruling out the diagnosis of stroke-induced dizziness pattern in emergency departments. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2019;27(1):72. DOI: 10.1186/s13049-019-0651-1
20. Bártholo TP, Costa CH da, Rufino R. Evaluation of von Willebrand factor in COPD patients. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2014;40(4):373–9. DOI: 10.1590/S1806-37132014000400004
21. Tretiakov S.V., Shpagina L.A. Spirometry and veloergometry in evaluating physical performance of individuals exposed to organic solvents. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015;6:27–31. [Russian: Третьяков С.В., Шпагина Л.А. Спирометрия и велоэргометрия в оценке физической работоспособности лиц, подвергающихся воздействию органических растворителей. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015;6:27–31]
22. Bukhtiyarov I.V., Chebotarev A.G., Courierov N.N., Sokur O.V. Topical issues of improving working conditions and preserving the health of employees of mining enterprises. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;59(7):424–9. [Russian: Бухтияров И.В., Чеботарёв А.Г., Курьеров Н.Н., Сокур О.В. Актуальные вопросы улучшения условий труда и сохранения здоровья работников горнорудных предприятий. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;59(7):424–9]. DOI: 10.31089/1026-9428-2019-59-7-424-429
23. Panev N.I., Korotenko O.Yu., Filimonov S.N., Semenova E.A., Panev R.N. Prevalence of cardiovascular pathology in workers of the aluminum industry. *Hygiene and sanitation*. 2019;98(3):276–9. [Russian: Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Филимонов С.Н., Семёнова Е.А., Панев Р.Н. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у работников алюминиевой промышленности. *Гигиена и санитария*. 2019;98(3):276–9]. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-3-276-279
24. Lawson CA, Mamas MA, Jones PW, Teece L, McCann G, Khuntti K et al. Association of Medication Intensity and Stages of Airflow Limitation With the Risk of Hospitalization or Death in Patients With Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA Network Open*. 2018;1(8):e185489. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5489
25. Westerik JAM, Metting EI, van Boven JFM, Tiersma W, Kocks JWH, Schermer TR. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD. *Respiratory Research*. 2017;18(1):31. DOI: 10.1186/s12931-017-0512-2