

Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с кардиопульмональной патологией

В.В.Евдокимов¹, Е.В.Коваленко¹, А.Г.Евдокимова¹, Т.А.Комиссарова², К.И.Теблов¹, Г.В.Воронина¹
¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;
²ГБУЗ Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы. 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3
✉ vvevdokimov@rambler.ru

В статье обсуждаются вопросы лечения сочетанной патологии сердечно-сосудистой и респираторной систем, приводятся результаты собственного исследования по оценке структурно-функциональных изменений миокарда левых и правых отделов сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и возможности их коррекции с применением небиволола и эналаприла или лозартана в составе комплексной терапии.

Ключевые слова: кардиопульмональная патология, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, небиволол, эналаприл, лозартан.

Для цитирования: Евдокимов В.В., Коваленко Е.В., Евдокимова А.Г. и др. Особенности структурно-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в сочетании с кардиопульмональной патологией. *CardioСоматика*. 2018; 9 (1): 32–39. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.1.32-39

Features of structural and functional changes in the cardiovascular system and their correction in patients with chronic heart failure in combination with cardiopulmonary pathology

V.V.Evdokimov¹, E.V.Kovalenko¹, A.G.Evdokimova¹, T.A.Komissarova², K.I.Tebloev¹, T.A.Komissarova², G.V.Voronina¹
¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;
²City Clinical Hospital №52 of the Department of Health of Moscow. 123182, Russian Federation, Moscow, ul. Pekhotnaia, d. 3
✉ vvevdokimov@rambler.ru

Abstract

The article discusses the treatment for combined pathology of cardiovascular and respiratory systems, contains the results of authors own study on structural and functional changes in the myocardium of the left and right parts of the heart in patients with chronic heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease and results of their correction with the use of nebivolol and enalapril or losartan in the complex therapy.

Key words: cardiopulmonary disorders, chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, nebivolol, enalapril, losartan.

For citation: Evdokimov V.V., Kovalenko E.V., Evdokimova A.G. et al. Features of structural and functional changes in the cardiovascular system and their correction in patients with chronic heart failure in combination with cardiopulmonary pathology. *Cardiosomatics*. 2018; 9 (1): 32–39. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.1.32-39

В последние годы остро стоит вопрос о взаимосвязи ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которые представляют собой коморбидные заболевания [1–3]. Согласно эпидемиологическим исследованиям сочетание ИБС и ХОБЛ, особенно у курильщиков, в структуре заболеваемости старших возрастных групп составляет 62,5%, и число больных продолжает расти [4–7].

По мнению ряда авторов, сочетание ИБС и ХОБЛ приводит к синдрому взаимного отягощения и требует особого подхода в лечении этой кардиопульмональной патологии, конечным этапом которой является развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН), приводящее к смертности более чем в 50% случаев [8–11]. Прогрессирование гипоксемии, приводящей к активации симпатoadrenalной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), способствует развитию эндотелиальной дисфункции, нарастанию легочной гипертензии. Наряду с этим развиваются расстройства легочно-сердечной гемодинамики и процессы ремоделирования сердца, которые в свою очередь влияют на неблагоприятный прогноз больных с ХСН с кардиопульмональной патологией [11–14].

В настоящее время не представляется полноценной медикаментозная терапия ХСН у пациентов с ИБС в сочетании с ХОБЛ без оценки структурно-функционального состояния сердца [15, 16].

Однако на современном этапе структурно-функциональные изменения сердца, развивающиеся у больных с кардиопульмональной патологией, недо-

статочны изучены и не определено их место в общем процессе ремоделирования при развитии ХСН.

Лечение ИБС и ХОБЛ в отдельности рассматривалось в международных клинических исследованиях, поэтому у клиницистов имеются четкие представления о принципах терапии указанных заболеваний. Но наличие взаимоотношающихся заболеваний создает определенные трудности, так как лекарственные препараты, применяемые при терапии ХОБЛ, могут оказывать негативное воздействие на течение ИБС.

Известно, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β -адреноблокаторы (β -АБ) являются базисной терапией ХСН (степень доказанности А) [17]. Однако существует мнение, что ИАПФ приводят к блокаде разрушения брадикинина, и его накопление может приводить к развитию трахеобронхиальной дискинезии [18]. Применение β -АБ при ХОБЛ также ограничено из-за возможного снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФV_1$) у больных с ХСН и ХОБЛ [19]. Однако ряд пульмонологов и кардиологов считают необходимым применять селективные β -АБ у пациентов с ХСН и ХОБЛ, начиная с минимальных доз с постепенным титрованием и обязательным контролем функции внешнего дыхания (ФВД) по данным спирометрии [20, 21].

Таким образом, в современной литературе нет убедительных данных о влиянии β -АБ в сочетании с блокаторами РААС на клиническую эффективность, структурно-функциональные особенности правых и левых отделов сердца, состояние легочной вентиляции у больных с кардиопульмональной патологией и ХСН. В этой связи представляется актуальным изучение данного вопроса.

Цель работы: оценка структурно-функциональных изменений миокарда левых и правых отделов сердца у пациентов с ХСН II–III функционального класса (ФК) ишемического генеза в сочетании с ХОБЛ 2–3-й степени и возможности их коррекции с применением небиволола и эналаприла или лозартана в составе комплексной терапии.

Характеристика обследованных больных

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 45–75 лет, имеющих ХСН II–III ФК на фоне ИБС и постинфарктного кардиосклероза, страдающих ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения с дыхательной недостаточностью 1–2-й степени. Легочный процесс был вне обострения. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) у всех больных была менее 45%.

Для оценки тяжести ХСН использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association – NYHA).

Диагноз ХОБЛ ставился на основании рекомендаций международной программы Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2013) и отечественных стандартов по диагностике и лечению больных ХОБЛ (2013 г.).

Количественную оценку выраженности дыхательной недостаточности определяли с помощью шкалы диспноэ Medical Research Council Dyspnea Scale (MRC) – модификация шкалы Флетчера.

В исследование не включали пациентов с ХСН IV ФК по NYHA, диабетической нефропатией III стадии, острым инфарктом миокарда в течение 6 мес, предшествовавших включению в исследование; врожденными или приобретенными пороками сердца; дилатационной и гипертрофической кардиомиопатией;

артериальной гипотензией (систолическое артериальное давление – САД < 90 мм рт. ст.); артериальной гипертензией (АГ) 3-й степени, обострением ХОБЛ; бронхиальной астмой без формирования ХОБЛ; стенозом почечных артерий; выраженными нарушениями функции печени и почек.

Всего обследованы 158 больных, средний возраст которых составил $63,5 \pm 2,5$ года. Из них 128 (78,8%) мужчин и 30 (21,2%) женщин. Средний балл одышки по шкале MRS составил $1,9 \pm 0,4$. Средний ФК ХСН (по NYHA) – $2,6 \pm 0,8$. Курильщиками были 125 (79%) больных. Стенокардию II–III ФК определили у 43 (27,2%) пациентов. АГ была у 106 (67%) больных. Сердечные гликозиды по поводу тахисистолической формы мерцательной аритмии получали 52 (33%) больных. Ингаляционные кортикостероиды в стабильно низких дозах получали 36 (23%) пациентов.

Исследование проводилось в несколько этапов.

На первом этапе, проходившем в условиях стационара, проводили терапию, направленную на прекращение приступов сердечной астмы, уменьшение отеков и одышки, достижение положительного диуреза и появления возможности эффективной пероральной и ингаляционной терапии.

После подписания информированного согласия пациентов распределяли случайным образом на 3 группы.

Больные всех групп наблюдения получали базисную терапию ХСН с использованием диуретиков, пролонгированных нитратов, дезагрегантов (по показаниям), сердечных гликозидов (при наличии у больных тахисистолической формы мерцательной аритмии) и ХОБЛ – титропиума бромид 18 мкг/сут однократно и ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) в стабильно низкой дозе, по меньшей мере, в течение 3 мес, предшествовавших исследованию.

В 1-ю группу вошли 60 пациентов (48 мужчин; 12 женщин), средний возраст составил $64,4 \pm 3,3$ года, из них 81% являлись курильщиками. Больные этой группы в дополнение к указанной терапии получали ИАПФ эналаприл и β_1 -АБ небиволол (Берлиприл и Небилет, Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп, ФармаГмбх, Италия-Германия). Средняя доза эналаприла составила $8,1 \pm 1,8$ мг/сут, небиволола – $4,4 \pm 1,3$ мг/сут. Сердечные гликозиды назначались 22 (36,7%) больным с тахисистолической формой мерцательной аритмии в дозе 250 мкг/сут 5 дней в неделю. Стенокардия II–III ФК была определена у 21 (35%) больного, АГ 1–2-й степени – у 43 (70%) больных. ИГКС в низких дозах получали 13 (22%) больных.

Вторая группа состояла из 40 больных (30 мужчин, 10 женщин), средний возраст составил $63,7 \pm 4,2$ года, из них 79,7% – курильщики. Все пациенты этой группы получали β_1 -АБ небиволол в средней дозе $4,5 \pm 1,1$ мг/сут и блокатор рецепторов ангиотензина II – лозартан (Козаар, MSD, Нидерланды) в средней дозе $44,5 \pm 3,5$ мг/сут. Дигоксин в дозе 250 мкг/сут 5 дней в неделю назначался 14 (32,5%) больным с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардию II–III ФК имели 13 (32,5%) человек. АГ 1–2-й степени была у 30 (75%) больных. ИГКС получали 10 (25%) пациентов.

Больные 3-й группы – 58 человек (50 мужчин; 8 женщин), средний возраст составил $62,9 \pm 4,2$ года, из них 45 (77,6%) пациентов – курящие, получали стандартную терапию ХСН без добавления небиволола, средняя доза эналаприла составила $8,4 \pm 2,4$ мг/сут. Необходимость в приеме дигоксина была у 17 (29,3%) больных. Стенокардия II–III ФК определена у

Таблица 1. Клиническая характеристика групп наблюдения (n=158)

Признак	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=58)
Возраст, лет	64,4±3,3	63,7±4,2	62,9±4,2
Мужчины/женщины	48/12	30/10	50/8
Курильщики, n (%)	48 (80%)	31 (77,5%)	45 (75,9%)
Индекс курящего человека, пачко-лет	17,5±4,5	18,3±4,9	16,7±6,3
ХСН II ФК, n (%)	38 (63%)	24 (60%)	37 (63,7%)
ХСН III ФК, n (%)	22 (37%)	16 (40%)	21 (36,3%)
Средняя величина ФК	2,7±0,5	2,6±0,4	2,6±0,5
Одышка 1-й степени, n (%)	21 (35%)	14 (35%)	21 (36,2%)
Одышка 2-й степени, n (%)	39 (65%)	26 (65%)	37 (63,8%)
Средняя величина одышки	1,9±0,5	1,8±0,4	1,9±0,3
Мерцательная аритмия, n (%)	22 (36,7%)	14 (35%)	20 (34,5%)
Стенокардия II ФК, n (%)	14 (23,3%)	9 (22,5%)	13 (22,4%)
Стенокардия III ФК, n (%)	7 (11,7%)	4 (10%)	7 (12,1%)
Прием ИГКС, n (%)	13 (21,7%)	10 (25%)	13 (22,4%)
Проба с 6-минутной ходьбой, м	314±35	322±38	318±47
Средний балл по MLHFQ	57,6±6,2	58,3±5,1	57,7±5,3
Средний балл по SGRQ	68,6±5,4	70,2±6,4	71,1±5,2
ХОБЛ II стадии, n (%)	35 (58%)	24 (60%)	36 (62%)
ХОБЛ III стадии, n (%)	25 (42%)	16 (40%)	22 (38%)
Длительность ХСН, годы	28,3±6,8	30,5±5,7	29,1±4,6
ФВЛЖ, %	36,2±4,2	37,2±1,9	37,1±4,1
ШОКС	6,6±1,1	6,8±1,2	6,7±1,4

20 (34,5%) пациентов. АГ 1–2-й степени была у 43 (74%) человек. ИГКС получали 13 (22,4%) больных.

Таким образом, группы наблюдения исходно не отличались по основным клиническим характеристикам, что позволило сравнивать их в дальнейшем.

Подбор дозы изучаемых препаратов проводился методом титрования. Так, небиволол назначался в условиях стационара в начальной дозе 1,25 мг/сут под тщательным контролем клинического состояния больного, показателей ФВД. Этапы титрования составляли 2 нед. Целевой была доза 5 мг/сут.

Эналаприл назначался по 2,5 мг/сут (в случае исходной артериальной гипотонии начальная доза была снижена до 1,25 мг/сут). При этом оценивалась динамика клинического состояния больных с учетом уровня артериального давления (АД) и суточного диуреза. В процессе титрования достигалась наибольшая переносимая доза; максимально переносимая доза составила 20 мг/сут.

Подбор дозы лозартана также проводился в стационарных условиях методом титрования. Начальная доза составила 12,5 мг/сут; максимальная доза – 50 мг/сут.

В ходе титрования дозы препаратов удваивались каждые 2 нед после клинического осмотра больных. При этом учитывались динамика самочувствия пациентов за истекший период, выраженность одышки, слабости, утомляемости, суточный диурез, кратность приема диуретиков, появление или нарастание отеков, масса тела больного, динамика уровня АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и т.д. Во время подбора дозы препаратов контрольные явки больных после выписки из стационара назначались каждые 2 нед, в дальнейшем – 1 раз в месяц.

Больные наблюдались в течение 6 мес. После окончания исследования пациенты, нуждавшиеся в госпитализации, проходили обследование в стационаре, остальные – в амбулаторных условиях.

Методы исследования

Всем больным проводили комплексное клинико-инструментальное обследование. Оценку клинической эффективности терапии проводили по динамике симптомов ХСН и ХОБЛ с определением наличия и степени выраженности застойных явлений по малому и большому кругам кровообращения, явлений бронхообструкции. Ключевыми моментами в оценке клинического состояния были определение ФК ХСН (по NYHA), степени выраженности одышки по MRS, степени выраженности ХОБЛ. Толерантность к физической нагрузке изучали с помощью пробы с 6-минутной ходьбой. Оценка качества жизни пациентов проводилась с использованием опросника Миннесотского университета (Minnesota Livingwith Heart Failure Questionnaire – MLHFQ) для больных с ХСН, шкалы оценки клинического состояния (ШОКС; модификация В.Ю.Мареева) и анкеты госпиталя Святого Георгия (ST-George Respiratory Questionnaire – SGRQ). Исследование параметров внутрисердечной гемодинамики, функционального состояния миокарда, степени легочной гипертензии оценивали с помощью ЭхоКГ с применением доплерографии по стандартной методике. Для сравнения использовали индексированные показатели массы миокарда, систолического и диастолического объемов, представляющие собой отношение соответствующего показателя к площади поверхности тела. Исследование ФВД проводилось на спирометре открытого типа. Для оценки профиля АД и выявления эпизодов ишемии миокарда применяли суточное мониторирование АД (СМАД) с одновременной регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Использовали модуль описательной статистики: средние арифметические показатели, стандартные отклонения и другие; модуль непараметрического статистического анализа с ис-

Таблица 2. Динамика клинических показателей у больных с ХСН II–III ФК на фоне разных схем комплексной терапии (Δ, %)

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=58)	P_{1-2}	P_{2-3}
Средняя величина ФК ХСН	-25,9**	-26,5**	-20,4**	>0,05	<0,05
Средний балл по шкале одышки MRS	-21,3*	-23,5*	-15,3*	>0,05	<0,05
Проба с 6-минутной ходьбой, м	+38,9**	+37,8**	+276*	>0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по MLHFQ	-39,8**	-44,2**	-31,6*	>0,05	<0,05
Средний балл по шкале ШОКС	-46,0**	-48,1**	-35,4*	>0,05	<0,05
Средний балл качества жизни по SGRQ	-8,8*	-12,2*	-11,8*	<0,05	>0,05

Здесь и далее в табл. 6, 7: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ – достоверность различий относительно исходных показаний.

Таблица 3. Исходные показатели СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ у больных с ИБС и ХОБЛ с ХСН II–III ФК (n=158)

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=58)
Среднесуточное САД/ДАД, мм рт. ст.	142,5/81,7±15,1/12,4	138,3/82,5±14,3/10,8	139,7/82,2±14,9/11,4
Временной гипертонический индекс САД/ДАД, %	64,6/53,3±17,3/8,4	63,2/48,5±21,2/12,4	59,7/47,8±19,3/12,5
Вариабельность САД/ДАД, мм рт. ст.	14,1/12,2±2,5/2,3	13,7/9,1±2,8/2,6	11,8/8,6±2,6/2,7
Суточный индекс САД/ДАД, %	3,9/3,2±2,3/0,8	4,4/3,8±2,9/3,2	3,9/3,3±3,4/3,1
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	87,4±8,6	84,9±4,1	86,0±3,2
Пациенты с ББИМ, % (n)	63% (38)	55% (22)	57% (33)
Количество эпизодов ББИМ, %	14,7±7,5	15,8±6,2	16,9±5,4
Длительность ББИМ, мин	37,1±11,2	36,7±15,2	38,4±16,3

пользованием критериев Манна–Уитни, Уилкоксона. За величину значимости различий принято $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование были включены 158 больных с ХСН II–III ФК с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом, имевших низкую (менее 45%) ФВЛЖ в сочетании с ХОБЛ II–III стадии (по GOLD, 2013). Клиническая характеристика групп наблюдения представлена в табл. 1.

У больных всех групп на фоне комплексной терапии отмечалось улучшение клинического течения заболевания, качества жизни, что выражалось в уменьшении ФК ХСН, степени выраженности одышки и увеличении толерантности к физической нагрузке.

При сравнении динамики средней величины ФК ХСН как интегрального показателя улучшения клинического состояния больных с ХСН с кардиопульмональной патологией, а также среднего балла одышки по шкале MRS, качества жизни по опроснику MLHFQ, шкале ШОКС и результатам пробы в тесте с 6-минутной ходьбой статистически значимых различий в 1 и 2-й группах наблюдения нами получено не было ($p > 0,05$), что указывает на одинаковую эффективность применения небиволола с эналаприлом или лозартаном. Различия между изменениями во 2-й группе и 3-й (контрольной, где пациенты в составе комплексной терапии не получали небиволола) в пробе с 6-минутной ходьбой и среднего балла качества жизни по SGRQ не достигли статистической значимости ($p < 0,05$), что указывает на повышение эффективности лечения при включении в схему терапии небиволола. Динамика изучаемых клинических показателей представлена в табл. 2.

Максимально позитивные изменения в клиническом статусе в 1 и 2-й группах наблюдения, по-видимому, получены не только благодаря базисной терапии ХСН и ХОБЛ, но и при включении небиволола с эналаприлом (1-я группа) или небиволола с лозартаном (2-я группа). За счет их вазопротективных, органопротективных эффектов, приводящих к уменьшению эндотелиальной дисфункции, благоприятной

реакции сердечно-сосудистой системы, уменьшению холинергического тонуса дыхательных путей. Конечным результатом является улучшение клинического статуса больного с кардиопульмональной патологией, проявляющееся уменьшением одышки, повышением толерантности к физической нагрузке и улучшением качества жизни больных.

Динамика показателей СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ на фоне разных схем терапии ХСН II–III ФК с ИБС в сочетании с ХОБЛ

Исходные показатели СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ у больных с ИБС и ХОБЛ с ХСН II–III ФК представлены в табл. 3.

Динамика показателей СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ у больных с ХСН II–III ФК на фоне ИБС и ХОБЛ в конце 6-месячной терапии представлена в табл. 4.

Снижение уровня САД и диастолического АД (ДАД) при изучаемых схемах лечения требует определенной осторожности в подборе оптимальных доз препаратов. Однако путем постепенного увеличения дозы исследуемых препаратов и медленного титрования доз небиволола, эналаприла и лозартана во всех случаях удалось избежать клинически значимой гипотонии, а средние цифры АД не снизились ниже нормальных значений, что и было подтверждено при проведении СМАД. У всех больных проводилось СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ с целью оценки суточного профиля АД и выявления эпизодов ишемии миокарда, характерных при сочетанной патологии ИБС и ХОБЛ [10]. По результатам СМАД было отмечено исходное повышение АД до 1–2-й степени у 106 больных. На фоне терапии улучшился исходно нарушенный профиль АД во всех трех группах, произошло уменьшение среднесуточного АД, ЧСС, индекса времени гипертензии (ВГИ), суточного индекса (СИ) и вариабельности АД (ВАД). Во всех трех группах наблюдения на фоне разных схем лечения отмечалось достоверное уменьшение частоты и общей длительности эпизодов ишемии на 47,1 и 45,2% в 1-й группе, на 46,9 и 47,1% – во 2-й группе, на 29,9 и

Таблица 4. Динамика показателей СМАД с одновременной регистрацией ЭКГ у больных с ХСН II–III ФК на фоне ИБС и ХОБЛ в конце 6-месячной терапии (n=158)

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=58)	P_{1-2}	P_{2-3}
Среднесуточное АД САД/ДАД, мм рт. ст.	-16,5/-12,3	-16,4/-12,3	-7,8/-5,8	>0,05>0,05	<0,05<0,05
ВГИ САД/ДАД, %	-52,4/-53,5	-47,0/-51,5	-39,5/-48,1	>0,05>0,05	>0,05>0,05
ВАД САД/ДАД, мм рт. ст.	-19,8/-12,5	-20,5/-9,9	-12,1/-8,9	>0,05>0,05	<0,05>0,05
СИ САД/ДАД, %	-15,8/-12,1	-9,3/-10,8	-7,7/-3,8	<0,05>0,05	>0,05<0,05
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	-23,9	-18,0	-12,4	<0,05	>0,05
Пациенты с ББИМ, % (n)	-63,5	-58	-38	>0,05	<0,05
Эпизоды ББИМ, %	-47,1	-46,9	-29,9	>0,05	<0,05
Длительность ББИМ, мин	-45,2	-47,1	-34,8	>0,05	<0,05

Таблица 5. Исходные средние показатели центральной и внутрисердечной гемодинамики по группам у больных с ХСН и ИБС в сочетании с ХОБЛ (M±sd)

Показатель	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=58)
Левое предсердие, мм	43,5±1,4	42,5±1,2	44,3±0,9
КДР _{лж} , мм	54,7±2,21	55,2±1,8	55,4±2,14
КСР _{лж} , мм	42,4±0,23	42,8±0,18	43,1±0,25
ИКДО _{лж} , мл/м ²	121,3±7,2	123,7±7,6	121,8±7,6
ИКСО _{лж} , мл/м ²	84,1±8,3	82,9±5,4	83,4±5,5
ФВЛЖ, %	36,2±4,2	37,2±1,9	37,3±4,1
ИММЛЖ, г/м ²	134,2±8,3	132,8±9,2	129,9±8,1
Индекс сферичности, ед	0,84±0,02	0,82±0,06	0,84±0,03
Миокардиальный стресс, дин/см ²	225,1±51,1	218,4±52,3	226,5±39,1
ИОТ, ед	0,36±0,05	0,42±0,06	0,36±0,07
MV IVRT, мс	72±6,1	74,2±4,2	75,2±2,4
MV DT, мс	177,2±18,3	176,1±16,5	169,3±18,5
MV E/A	1,78±0,02	1,83±0,03	1,85±0,01
ОПСС, дин × с × см ⁻⁵	1590±181	1654±167	1680±89
Правое предсердие, мм	43,2±0,6	42,4±0,3	43,2±0,4
КДР _{пж} , мм	30,7±0,8	29,2±0,8	29,8±0,7
КСР _{пж} , мм	23,9±0,3	22,6±0,6	18,7±0,4
Толщина передней стенки, мм	5,2±0,7	4,85±0,3	5,3±0,1
ФВПЖ, %	50,2±3,1	52,1±2,4	47,7±4,4
ΔS, %	23,3±2,4	23,2±2,1	25±2,2
СрдЛА, мм рт. ст.	25,6±0,8	24,8±0,7	23,9±0,6
КДР правого предсердия, мм	35,3±1,3	34,8±1,5	36,2±1,2
PV V _{max} , м/с	0,73±0,01	0,69±0,02	0,72±0,01
TV DT, м/с	234±4,4	221±3,4	219±3,7
TV IVRT, мс	118,7±1,75	116,2±2,7	109,6±1,8
TV E/A	1,56±0,01	1,73±0,02	1,69±0,01

Примечание. ИКДО_{лж} – индекс конечно-диастолического объема ЛЖ, ИКСО_{лж} – индекс конечно-систолического объема ЛЖ, IVRT – время изоволюмического расслабления, MV – митральный клапан, DT (deceleration time) – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения, PV – клапан легочной артерии, V_{max} – максимальная линейная скорость, TV – трикуспидальный клапан, ИОТ – индекс относительной толщины.

34,8% – в 3-й, что можно расценивать как более выраженное проявление антиишемического действия небиволола в сочетании с эналаприлом или лозартаном. Достоверных различий между 1 и 2-й группами наблюдения не получено ($p>0,05$). При сравнении с результатами, полученными в 3-й группе больных, принимавших только эналаприл без β-АБ, достоверно эффективнее контролируется безболевая ишемия миокарда (ББИМ) в 1 и 2-й группах как по количеству эпизодов, так и по длительности ($p<0,05$).

Таким образом, по сравнению с контрольной группой (3-я группа, пациенты которой получали эналаприл), комбинированная терапия блокатора РААС (эналаприла или лозартана) с селективным β-АБ небиво-

лолом достоверно лучше ($p<0,05$) контролирует эпизоды ишемии как по количеству эпизодов, так и по их длительности. Подобные результаты исследования подтверждают ранее полученные данные [11, 21].

Исходное состояние структурно-функциональных показателей сердца у больных с ХСН II–III ФК и ИБС в сочетании с ХОБЛ

У больных всех трех групп наблюдения при II ФК ХСН наблюдались изменения в процессах ремоделирования сердца, обусловленные в основном адекватным ремоделированием с вовлечением компенсаторных механизмов поддержания сердечной деятельности

Таблица 6. Динамика структурно-функциональных параметров левых и правых отделов сердца (Δ , %) у больных с ХСН II–III ФК с ИБС и ХОБЛ на фоне терапии

Показатели	1-я группа (n=54)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=48)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Левое предсердие, мм	-7,4*	-6,2*	-5,8*	>0,05	>0,05	>0,05
КДР _{лж} , мм	-7,8**	-7,9*	-5,8*	>0,05	>0,05	>0,05
КСР _{лж} , мм	-6,7**	-7,5*	-9,5*	>0,05	>0,05	>0,05
ИКДО _{лж} , мл/м ²	-17,5**	-15,4**	-11,4*	>0,05	<0,05	<0,05
ИКСО _{лж} , мл/м ²	-23,7**	-22,5**	-14,5*	>0,05	<0,05	<0,05
ФВЛЖ, %	+22,5**	+20,6**	+16,2*	>0,05	<0,05	<0,05
ИММ, г/м ²	-15,8*	-16,2*	-8,2	>0,05	<0,05	<0,05
Индекс сферичности, ед	-19,3*	-14,6*	-7,8*	>0,05	<0,05	<0,05
Миокардиальный стресс, дин/см ²	-13,1**	-14,3**	-10,9*	>0,05	>0,05	<0,05
ИОТ, ед	+16,3**	+20,1**	+11,6*	>0,05	<0,05	<0,05
MV IVRT, мс	+8,4*	+7,6	+3,2	>0,05	>0,05	<0,05
MV DT, мс	+9,3*	+8,6	+3,1	<0,05	<0,05	>0,05
Е/А	-21,6**	-28,7**	-13,1**	<0,05	<0,01	<0,01
ΔS , %	+6,8*	+8,3**	+5,1*	>0,05	>0,05	>0,05
ОПСС, дин × с × см ⁻⁵	-18,4*	-17,3*	-11,4*	>0,05	<0,05	<0,05
Правое предсердие, мм	-4,4	-5,1*	-2,7	>0,05	>0,05	<0,05
КДР _{пж} , мм	-17,2*	-18,0**	-13,1*	>0,05	<0,05	<0,05
КСР _{пж} , мм	-32,1**	-30,6**	-19,2*	>0,05	<0,05	<0,05
Толщина передней стенки ПЖ, мм	-10,8*	-8,3*	-5,9*	>0,05	<0,05	<0,05
ФВПЖ, %	+6,2*	+6,3*	+5,7*	>0,05	>0,05	>0,05
ΔS , %	+17,2**	+18,1**	+7,4*	>0,05	<0,05	<0,05
СрдЛА, мм рт. ст.	-22,8**	-25,2**	-16,4*	>0,05	<0,05	<0,05
КДР правого предсердия, мм	-16,8**	-18,2*	-11,6*	>0,05	<0,05	<0,05
PV V _{max} , м/с	+1,5	+4,3*	+2,8	>0,05	<0,05	<0,05
TV DT, мс	-11,2*	-12,4*	-8,4*	>0,05	<0,05	<0,05
TV IVRT, мс	-29,1*	-28,4*	-5,5*	>0,05	>0,05	>0,05
TV E/A	-19,4*	-32,0*	-18,1*	<0,05	>0,05	<0,05

сти и относительно сохранной ФВЛЖ. Однако по мере ухудшения течения ХСН (при III ФК) развивается стадия дезадаптивного ремоделирования; прогрессирует систолодиастолическая дисфункция как ЛЖ, так и правого желудочка (ПЖ). Эти изменения касаются особенно конечно-диастолического (КДР) и конечно-систолического размеров (КСР), индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ, индекса сферичности, миокардиального стресса, которые достоверно увеличиваются при ХСН III ФК. Отмечено более выраженное снижение ФВЛЖ, по средним данным до $34,2 \pm 1,8\%$, тогда как при II ФК ХСН ФВЛЖ составила $42,4 \pm 2,6\%$ ($p < 0,01$). При III ФК ХСН у больных с кардиопульмональной патологией развивается наиболее тяжелый, прогностически неблагоприятный «рестриктивный» тип диастолической дисфункции, о чем свидетельствует увеличение отношения Е/А как основного интегрального признака диастолической дисфункции, наблюдающейся при значительном снижении податливости желудочков и их объемных перегрузках [15]. Было отмечено, что увеличение соотношения Е/А у больных с кардиопульмональной патологией достоверно коррелировало ($p < 0,05$) с величиной миокардиального стресса в систолу ($p = 0,48 - 0,67$), ФВЛЖ ($p = 0,56$), конечным диастолическим объемом (КДО) ЛЖ ($p = 0,39 - 0,51$), ИММЛЖ ($p = 0,36 - 0,40$), размером левого предсердия ($p = 0,42 - 0,58$). При анализе ЭхоКГ-показателей правых отделов получено снижение систолической функции ПЖ по мере прогрессирования ХСН, которое сочеталось с диастолической дисфункцией ПЖ по «рестриктивному» типу.

В результате проведенного исследования исходного состояния больных было установлено, что при II и III ФК ХСН происходили однонаправленные изменения в процессах ремоделирования ЛЖ и ПЖ с увеличением их размеров, толщины стенки и ИММ со снижением насосной функции и прогрессированием диастолической дисфункции при прогрессировании ХСН. Исходя из этого, мы сочли целесообразным в дальнейшем проводить сравнительный анализ эффективности разных схем терапии по средним значениям изучаемых показателей. Исходные средние показатели структурно-функционального состояния сердца представлены в табл. 5.

По результатам ЭхоКГ исследования правых отделов сердца отмечены значительное увеличение толщины передней стенки ПЖ, КДР_{пж}, КСР_{пж}, уменьшение ФВПЖ, дилатация правого предсердия и изменение диастолической функции ПЖ по «рестриктивному» типу с увеличением значений максимальной скорости раннего диастолического наполнения (пик Е) и уменьшением скорости предсердного наполнения (пик А), при этом отношение Е/А увеличивалось.

Динамика структурно-функциональных параметров сердца у больных с ХСН II–III ФК с кардиопульмональной патологией на фоне разных схем терапии

Включение небиволола с эналаприлом или лозартаном в комбинированную терапию способствовало улучшению структурно-функциональных показате-

Таблица 7. Показатели ФВД (M±sd) у больных с ХСН II–III ФК и ИБС в сочетании с ХОБЛ (n=158)

Показатель	1-я группа (n=60)		2-я группа (n=40)		3-я группа (n=58)	
	% от должного	Δ, %	% от должного	Δ, %	% от должного	Δ, %
ФЖЕЛ	63,8±3,2	+7,7	64,2±3,9	+9,2*	62,8±4,4	+6,8
ОФV ₁	48,1±3,2	+9,3*	47,6±1,3	+10,4*	47,1±1,3	+8,8*
МОС25	64,2±2,4	+11,3*	62,2±2,9	+12,4*	63,2±2,8	+10,5*
МОС50	52,2±3,4	+12,1*	53,3±3,1	+13,4*	50,5±2,8	+11,5*
МОС75	42,3±2,2	+22,8*	41,1±2,3	+30,4**	42,4±2,4	+25,6**
ОФV ₁ /ФЖЕЛ	64,3±3,2	+19,1*	65,2±3,4	+13,2*	64,2±4,2	+9,5*

лей правых и левых отделов сердца на фоне применения тиотропиума бромида, улучшающего бронхиальную проходимость, уровень вентиляции легких и, как следствие, уменьшающего гипоксию. Данные об изменениях основных ЭхоКГ показателей левых и правых отделов сердца, позволяющих оценить эффективность включения в состав терапии препаратов, применяемых в настоящем исследовании, представлены в табл. 6.

На основании полученных результатов можно сделать вывод об отсутствии достоверных различий между 1 и 2-й группами изучаемых схем терапии с включением эналаприла с небивололом или лозартана с небивололом на гемодинамические и морфофункциональные характеристики в процессе 6-месячной терапии ХСН II–III ФК у больных с кардиопульмональной патологией. К концу 6-месячного наблюдения в 1 и 2-й группах по сравнению с контрольной группой выявлены более выраженные положительные изменения гемодинамических и структурно-функциональных параметров по сравнению с исходными данными: уменьшение передне-заднего размера левого предсердия, правого предсердия, КДО и конечно-систолического объема (КСО), КДР и КСР, индекса сферичности, пророст ФВ, значительное снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), среднего давления в легочной артерии (СрДЛА). Улучшались систолическая и диастолическая функции ЛЖ и ПЖ, приостанавливались процессы патологического ремоделирования сердца.

Изменение параметров ФВД у больных с ХСН II–III ФК и ИБС в сочетании с ХОБЛ

Нарушение показателей ФВД выявлялось исходно у всех больных: хроническое ограничение воздушного потока, в большей степени выраженное на уровне мелких бронхов (что характерно для ХОБЛ), умеренное снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), характеризующее рестриктивные процессы в легочной ткани, на фоне пневмосклероза и застойных явлений в малом круге кровообращения.

На фоне разных схем терапии изменения изучаемых параметров носили однонаправленный положительный характер. По-видимому, улучшение показателей ФВД в большей степени обусловлено включением селективного М₃-холинолитика в комплексную терапию. Прирост показателей ОФV₁ и мгновенной объемной скорости (МОС) 75, отражающих наличие ХОБЛ и в особенности состояние мелких бронхов, указывает на бронхолитические действия проводимой терапии в результате снижения легочной гипертензии, застойных явлений в малом круге кровообращения, что также способствовало улучшению альвеолярно-капиллярных взаимоотношений и повышению эластичности бронхолегочной ткани.

Однако ни в одной из групп наблюдения величины форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) и ОФV₁ не достигли нормальных значений, что свидетельствует о необратимых изменениях бронхиальной стенки и паренхимы легкого у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

Заключение

Установлена прямая взаимосвязь между клиническим течением ХСН у больных с кардиопульмональной патологией, качеством жизни и структурно-функциональными изменениями сердца, отражающими процессы ремоделирования, систолическую и диастолическую функции сердца. Наиболее ранними информативными показателями являются: миокардиальный стресс, ИММ, индекс сферичности, КСР, КДР ЛЖ и ПЖ, отношение E/A и степень выраженности легочной гипертензии. При III ФК ХСН определяется наиболее тяжелый «рестриктивный» тип диастолической дисфункции.

Включение небиволола с эналаприлом или лозартаном в комплексную терапию больных с ХСН II–III ФК с кардиопульмональной патологией повышает эффективность лечения, улучшая клиническое состояние, показатели бронхиальной проходимости, умеренно уменьшая степени выраженности одышки. Сочетание применения этих препаратов превышает эффективность эналаприла.

Применение небиволола с эналаприлом или лозартаном в равной степени приводит к замедлению процессов структурно-геометрической перестройки сердца, улучшает функциональное состояние миокарда, преимущественно за счет улучшения систолической и диастолической функций обоих желудочков, снижая степень выраженности легочной гипертензии и замедляя прогрессирование ХСН, приводит к повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни. По результатам СМАД нормализуется суточный профиль АД и уменьшается его вариабельность, не приводя к развитию гипотонии; достоверно уменьшаются частота (на 47,1 и 46,9%) и общая длительность (на 45,2 и 47,1%) эпизодов ишемии миокарда.

Литература/References

1. Кароли НА, Бородкин АВ, Лукьянова ЛВ, Ребров АП. Особенности структурно-функционального ремоделирования миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких и ХСН. Сердечная недостаточность. 2015; 16 (5): 279–87. / Karoli NA, Borodkin AV, Lukyanova LV, Rebrov AP. Osobnosti strukturno-funkcional'nogo remodelirovaniya miokarda u bol'nyh bronicheskoy obstruktivnoj bolezni'ju legkib i HSN. Serdechnaja nedostatochnost'. 2015; 16 (5): 279–87. [in Russian]
2. Campo G, Pavašini R, Malagu M et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. Cardiovascular Drugs Ther 2015; 29 (2): 147–57.

3. Козиолова НА, Масалкина ОВ, Козлова ЕВ. Закономерности формирования хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких на фоне множественной коморбидной патологии. Сердечная недостаточность. 2016; 3: 151–63. / Koziolova NA, Masalkina OV, Kozlova EV. Zakonomernosti formirovaniya bronicheskoy serdecznoj nedostatochnosti u bol'nyh isbemicheskoy bolezni'ju serdca i bronicheskoy obstruktivnoj bolezni'ju legkib na fone mnozhestvennoj komorbidnoj patologii. Serdecznaja nedostatochnost'. 2016; 3: 151–63. [in Russian]
4. Rabinovich Ra, MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. Br J Hosp Med (London) 2011; 72 (3): 137–45.
5. Чучалин АГ, Горелик ИЛ, Калманова ЕН, Айсанов ЗР. Функционально-структурные изменения сердца при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Пульмонология. 2010; 1: 100–5. / Chuchalin AG, Gorelik IL, Kalmanova EN, Aysanov ZR. Funkcional'no-strukturnye izmenenija serdca pri bronicheskoy obstruktivnoj bolezni' legkib v sochetanii s isbemicheskoy bolezni'ju serdca. Pul'monologija. 2010; 1: 100–5. [in Russian]
6. Итоги проекта GARD. Справочник поликлинического врача. 2014; 10: 40. / Itogi proekta GARD. 2014; 10: 40. Handbook for Practitioners Doctors. 2014; 10: 40. [in Russian]
7. Карпов РС, Дудко ВА, Кляшев СМ. Сердце – легкие. Томск: STT, 2004. / Karpov RS, Dudko VA, Klyashev SM. Serdce – legkie. Tomsk: STT, 2004. [in Russian]
8. Huiart L, Emst P, Sussa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest 2005; 128 (4): 2640–6.
9. Овчаренко СИ, Литвинова ИВ, Маколкин ВИ. Применение суперселективного β-адреноблокатора небиволола у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом. Рос. кардиол. журн. 2006; 2: 78–82. / Ovcharenko SI, Litvinova IV, Makolkin VI. Primenenie superselektivnogo b-adrenoblokatora neбиволола u pacientov s serdeczno-sosudistoj patologiej v sochetanii s bronhoobstruktivnym sindromom. Ros. kardiolog. zhurn. 2006; 2: 78–82. [in Russian]
10. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардиопульмональные взаимоотношения. Сердце. 2007; 6 (6): 305–9. / Avdeev SN, Bajmakanova GE. Strategija vedenija kardiologičeskogo pacienta, stradajušebgo HOBL. Kardiopul'monal'nye vzaimootnošenija. Serdce. 2007; 6 (6): 305–9. [in Russian]
11. Евдокимова АГ, Коваленко ЕВ, Евдокимов ВВ, Клевцова ЕЮ. Применение небиволола в комплексной терапии ХСН у больных с кардиопульмональной патологией. Consilium Medicum. 2009; 13 (1): 1–7. / Evdokimova AG, Kovalenko EV, Evdokimov VV, Klevcova EYu. Primenenie neбиволола v kompleksnoj terapii HSN u bol'nyh s kardiopul'monal'noj patologiej. Consilium Medicum. 2009; 13 (1): 1–7. [in Russian]
12. O Kelly N, Robertson W, Smith J et al. Short-term outcomes in heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the community. World J Cardiol 2012; 4 (3): 66–71.
13. Федотов ПА, Ситникова МЮ, Шапорова НЛ, Марченко ВН. Течение хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ХСН на фоне лечения с применением небиволола. Пульмонология. 2011; 5: 53–6. / Fedotov PA, Sitnikova MYu, Šapорова NL, Marchenko VN. Tečenie bronicheskoy obstruktivnoj bolezni' legkib v sochetanii s HSN na fone lečenija s primeneniem neбиволола. Pul'monologija. 2011; 5: 53–6. [in Russian]
14. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. Eur Respir J 2003; 22 (5): 809–14.
15. Струтынский АВ, Глазунов АВ, Сивцева АИ. и др. Особенности ремоделирования правых и левых отделов сердца у больных ХОБЛ и легочным сердцем. Сердечная недостаточность. 2007; 8 (6): 284–8. / Strutymskij AV, Glazunov AV, Sivceva AI. i dr. Osobennosti remodelirovaniya pravyh i levyh otделов serdca u bol'nyh HOBL i legochnym serdцем. Serdecznaja nedostatochnost'. 2007; 8 (6): 284–8. [in Russian]
16. Жук ОА, Титова ОН, Кубузова НА. и др. Структурно-функциональные и электрофизиологические особенности ремоделирования камер сердца у пациентов с ХОБЛ, влияющих на тяжесть течения заболевания. Сердце. 2017; 16 (1): 20–5. / Zbuk OA, Titova ON, Kubuzova NA. i dr. Strukturno-funkcional'nye i jelektrofiziologičeskie osobennosti remodelirovaniya kamer serdca u pacientov s HOBL, vlijajušebib na tjažebst' tečenija zabolevanija. Serdce. 2017; 16 (1): 20–5. [in Russian]
17. Мареев ВЮ, Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО, РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр). М., 2013. / Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP. i dr. Nacional'nye rekomendacii OSSN, RKO, RNMOT po diagnostike i lečeniju HSN (4-j peresmotr). M., 2013. [in Russian]
18. Hanneke J, van der Woude et al. Detrimental Effects of B-blockers in COPD: A Concern for Nonselective B-blockers. Chest 2005; 127: 818–24.
19. Hawkins NM, Macdonald MR, Petri MC et al. Bisoprolol in patient with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Eur J Heart Fail 2009; 11 (7): 684–90.
20. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клиническая рекомендация. М., 2016. / Hroničeskaja obstruktivnaja bolezni' legkib. Klin. rekomendacii. M., 2016. [in Russian]
21. Евдокимов ВВ, Евдокимова АГ, Федорова ТВ, Теблов КИ. Особенности лечения ХСН у больных с кардиопульмональной патологией. Мед. алфавит. 2016; 2 (16): 46–50. / Evdokimov VV, Evdokimova AG, Fedorova TV, Tebloev KI. Osobennosti lečenija HSN u bol'nyh s kardiopul'monal'noj patologiej. Med. alfavit. 2016; 2 (16): 46–50. [in Russian]

Сведения об авторах

Евдокимов Владимир Вячеславович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова».

E-mail: vvevdokimov@rambler.ru

Коваленко Елена Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Евдокимова Анна Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Комиссарова Тина Александровна – врач функциональной диагностики ГБУЗ ГКБ №52

Теблов Константин Иналович – д-р мед. наук, зав. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Воронина Галина Васильевна – сотрудник каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

— * —