

Н.А.Порахонько, И.М.Лаптева

## Влияние легочной гипертензии на толерантность к физической нагрузке при выраженной хронической обструктивной болезни легких

ГУ "РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии МЗ Республики Беларусь", отдел пульмонологии и хирургических методов лечения болезней органов дыхания: 220053, Республика Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 157

N.A.Porakhonko, I.M.Lapteva

## Impact of pulmonary hypertension on exercise tolerance in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease

### Summary

The purpose of this study was to investigate effects of pulmonary hypertension on exercise capacity in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Lung function, mean pulmonary artery pressure (mPAP) and physical capacity were monitored in 30 patients with advanced COPD and pulmonary hypertension. mPAP was calculated from the acceleration time of pulmonary flow in Doppler echocardiographic examination. Exercise capacity was assessed by a distance walked in 6 min (6MWD) and by an incremental cardiopulmonary exercise test (CPET). We used "Ergopneumotest" equipment (Erich Jaeger, Germany) for CPET. There was no statistically significant difference in any of CPET and 6MWD variables between the patients with mPAP < 25 mm Hg and those with mPAP > 25 mm Hg. There was no correlation between PAP and any of the exercise measurements. These results suggest that the exercise capacity in patients with advanced COPD and mild to moderate pulmonary hypertension is essentially limited by exhaustion of the ventilatory reserve.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hypertension, cardiopulmonary exercise test, lung hyperinflation, exercise tolerance.

### Резюме

Проведен мониторинг функции внешнего дыхания (ФВД), среднего давления в легочной артерии и физической работоспособности у 30 пациентов с выраженной хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и легочной гипертензией. Целью исследования было определение влияния легочной гипертензии на физическую выносливость у пациентов с ХОБЛ. Среднее давление в легочной артерии было рассчитано с учетом времени ускорения легочного потока в выносящем тракте правого желудочка при доплер-эхокардиографии. Физическая выносливость оценивалась во время 6-минутного шагового теста (6-МШТ) и кардиореспираторного теста (КРТ), для которого было использовано оборудование *Ergopneumotest* (Erich Jaeger, Германия). Разница между параметрами КРТ и 6-МШТ у пациентов с легочной гипертензией и без нее не была статистически значимой. Корреляции между средним давлением в легочной артерии и параметрами нагрузочных тестов не отмечалось. Полученные результаты предполагают, что физическая толерантность у пациентов с выраженной ХОБЛ и умеренной легочной гипертензией существенно зависит от дыхательного резерва.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, кардиореспираторный тест, легочная гиперинфляция, физическая выносливость.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется постепенным развитием не полностью обратимой или необратимой бронхиальной обструкции. Бронхиальная обструкция возникает в результате персистирующего воспаления в центральных (от 2 до 4 мм в диаметре) и периферических дыхательных путях (бронхиолы диаметром < 2 мм) с накоплением бронхиального секрета и присоединением деструкции легочной паренхимы, ведущей к потере эластического каркаса межальвеолярных перегородок. Разрушение эластической поддержки альвеол может вызвать экспираторный коллапс дыхательных путей малого калибра, чаще во время нагрузки. Нарушение бронхиальной проходимости и сопротивления в сочетании с физической нагрузкой ведет к развитию "воздушной ловушки" и гиперинфляции легких. "Воздушная ловушка" нарушает механику движения грудной клетки, ограничивает возможность произвольно изменять объем грудной клетки, что повышает нагрузку на дыхательные мышцы и увеличивает их потребность в кислороде [1, 2].

При прогрессировании ХОБЛ на фоне выраженной бронхогенной альвеолярной гипоксии в легких под контролем рефлекса *Von Euler-Liljestrand* происходит спазм мелких ответвлений легочной артерии и развитие прекапиллярной легочной гипертензии с целью перераспределения кровотока в зоны с большим объемом вентиляции. Для прекапиллярной легочной гипертензии характерно среднее давление в легочной артерии в покое ( $P_{pa}$ )  $\geq 25$  мм рт. ст. и давление заклинивания в капиллярах ( $P_{pcw}$ )  $\geq 15$  мм рт. ст. (*pulmonary capillary wedge pressure*). Гипоксическая легочная вазоконстрикция может рассматриваться как защитно-приспособительный механизм, обеспечивающий соответствие между легочной вентиляцией и перфузией в условиях гипоксии. При выраженной артериальной гипоксемии легочная вазоконстрикция сохраняется достаточно длительное время, что приводит к мускулиризации легочных артериол (< 80  $\mu$  в диаметре), гипертрофии интимы и меди в легочных артериях и формированию стабильной легочной гипертензии. Изменения в стенке

легочных артерий при гипоксической вазоконстрикции сопровождаются повышенной агрегацией тромбоцитов и образованием пристеночных тромбов, которые могут вызывать дальнейшее повышение сосудистого сопротивления. Воспалительная реакция и потеря капиллярного русла при эмфиземе также приводит к сосудистому ремоделированию [2].

У пациентов с ХОБЛ снижается толерантность к физической нагрузке в соответствии со степенью тяжести бронхиальной обструкции. Данный процесс обусловлен комбинированным влиянием различных факторов на разных этапах болезни: динамической гиперинфляции, сниженного вентиляционного резерва, дисфункции дыхательных мышц, нарушенного газообмена, легочной гипертензии, ограничения сердечного выброса при правожелудочковой сердечной недостаточности [3].

## Материалы и методы

С целью уточнения влияния легочной гипертензии на физическую толерантность у 30 пациентов с выраженной ХОБЛ (III–IV стадией с объемом форсированного выдоха за 1-ю с ( $ОФВ_1$ ) < 50 %<sub>долж.</sub>), у 20 – с III стадией и у 10 – с IV стадией на фоне легочной гипертензии и без нее были проведены комплексные клиничко-функциональные исследования: спирометрия, кардиореспираторный стресс-тест на велоэргометре с газовым анализатором (*Oxcon pro*, *Jaeger*, Германия), тест с 6-минутной ходьбой (6-МШТ) с пульсоксиметрией, доплер-эхокардиография в импульсно-волновом режиме с оценкой потока в легочном тракте.

Были обследованы 20 мужчин и 10 женщин, средний возраст которых составил  $58 \pm 9$  лет. Диагноз ХОБЛ был поставлен согласно международным критериям Американского торакального и Европейского респираторного обществ, Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD). Критериями исключения были ишемическая болезнь сердца со стенокардией и инфарктом миокарда, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, нервно-мышечные заболевания.

6-МШТ был проведен согласно международным рекомендациям. Перед началом и в конце теста оценивались одышка по шкале Борга, частота сердечных сокращений, частота дыхательных движений и  $SaO_2$ . За 3–4 ч до проведения теста пациенты получали легкий завтрак и не принимали кардиологических препаратов, а также не курили как минимум за 2 ч до теста.

Кардиореспираторный тест с субмаксимальными физическими нагрузками проводился в конце 1-й нед. пребывания в стационаре при стабилизации основных параметров вентиляции и гемодинамики с учетом клинических и электрокардиографических противопоказаний для проведения нагрузочного теста по методике СРЕТ (*Cardiopulmonary Exercise Testing*) в режиме *breath-by-breath*. В данном режиме учитывали количество  $O_2$  и  $CO_2$  во время каждого дыхательного цикла и в последующем автоматичес-

ки пересчитывали на 1 мин вентиляцию:  $VO_2$  – скорость потребления кислорода и  $VCO_2$  – скорость выделения углекислого газа. Физическая нагрузка прекращалась при появлении головокружения, боли в грудной клетке или выраженной одышки на фоне субмаксимальной частоте сердечных сокращений. После 1-минутного педалирования при нулевой мощности нагрузка постепенно увеличивалась по 5 или 10 W в мин. Средняя продолжительность СРЕТ была 10 мин. Пиковая скорость потребления кислорода (*peak*  $VO_2$ ) определялась в течение последних 30 с пиковой нагрузки. Кислородный пульс (*peak*  $O_2$ -pulse) рассчитывался через отношение  $VO_2$  к HR (частоте сердечных сокращений в мин). Анаэробный порог определялся методом *V-slope* (методом линейной регрессии по изменению наклона кривой  $VCO_2/VO_2$ ). Максимальная произвольная вентиляция MVV (*maximum voluntary ventilation*) рассчитывалась по следующей формуле:

$$MVV = ОФВ_1 \times 40 \text{ л / мин}$$

Дыхательный резерв (BR) определялся по формуле:

$$BR = MVV - V_E \text{ peak},$$

где  $V_E \text{ peak}$  (л / мин) – пиковая минутная вентиляция.

В норме дыхательный резерв (BR) составляет не менее 1 л / мин [4, 5].

По данным доплер-эхокардиографии рассчитывалось среднее давление в легочной артерии через отношение времени ускорения потока (AT) в выносящем тракте правого желудочка ко времени выброса (ET), затем по таблице определялось среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) [6, 7]. Газовый анализ капиллярной крови проводился экспресс-методом на автоматическом анализаторе ABL-500 (*Radiometer Copenhagen*, Дания).

При статистической обработке результатов рассчитывали среднее значение показателей и среднеквадратичное отклонение ( $M \pm m$ ). Достоверность различий показателей между группами определяли при помощи U-теста Манна–Уитни. Корреляционную зависимость рассчитывали по методу Спирмана. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

По данным спирометрии, у пациентов среднее значение  $ОФВ_1$  было в пределах  $1,15 \pm 0,60$  л (42 %<sub>долж.</sub>, *min-max* – 30–50 %), что соответствует III и IV стадиям ХОБЛ по GOLD. MVV соответствовала значению  $46 \pm 18$  л / мин (пределы нормы – 81–203 л / мин). В группе исследуемых среднее значение pH было  $7,40 \pm 0,03$ ;  $PO_2$  –  $68 \pm 9$  мм рт. ст. и  $PaCO_2$  –  $38 \pm 5$  мм рт. ст.

По данным доплер-эхокардиографии среднее давление в легочной артерии (СрДЛА) составило  $28 \pm 8$  мм рт. ст.

Результаты 6-МШТ были следующими: средняя дистанция –  $300 \pm 108$  м, прирост пульса –  $с 94 \pm 8$  до

**Таблица 1**  
**Кардиореспираторные параметры у пациентов с выраженной ХОБЛ**

Параметры	ХОБЛ	Нормальные пределы
6-МШТ, м	305 ± 65	> 350
Peak work rate, W	51 ± 24	129–241
Peak VO <sub>2</sub> , мл / кг / мин	14,8 ± 3,4	23–32
Peak O <sub>2</sub> -pulse, мл / удар	8,5 ± 3,3	9,1–16,5
Peak RER	1,04 ± 0,13	1,15–1,25
Peak V <sub>E</sub> , л / мин	44 ± 13	70–108
MVV, л / мин	46 ± 18	81–203
BR, л / мин	2	> 11
V <sub>E</sub> / VCO <sub>2</sub> -slope	36,1 ± 10,2	33–35
Peak HR, уд. / мин	120 ± 23	150–178
Peak SpO <sub>2</sub> , %	95 ± 3	95–100
PO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	68 ± 9	≥ 80
СрДЛА, мм рт. ст.	28 ± 8	< 25

117 ± 16 мин<sup>-1</sup> и падение сатурации гемоглобина (SpO<sub>2</sub>) с 92 ± 4 % до 89 ± 5 %. Одышка по шкале Борга достигла 6,2 ± 1,3 балла.

При выполнении кардиореспираторного теста у пациентов ХОБЛ было выявлено значительное снижение *peak* VO<sub>2</sub>, интенсивности нагрузки – W, пиковой скорости вентиляции – *peak* V<sub>E</sub>, вентиляторного резерва – BR, частоты сердечных сокращений – *peak* HR, кислородного пульса – *peak* O<sub>2</sub>-pulse (табл. 1). Изменения вентиляции, гемодинамики и газообмена больных основной группы соответствовали уровню их энергообмена во время мышечной деятельности, который был ниже нормальных показателей. Анаэробный порог не был достигнут в связи невозможностью выполнения адекватной физической нагрузки.

Сравнительный анализ показателей физической работоспособности и кардиореспираторного обес-

**Таблица 2**  
**Параметры нагрузочных тестов (6-МШТ и СРЕТ) у пациентов с легочной гипертензией (15 человек – 10 мужчин, 5 женщин) и без нее (15 человек – 10 мужчин, 5 женщин)**

Параметры	СрДЛА		P
	< 25 мм рт. ст.	> 25 мм рт. ст.	
6-МШТ, м	316 ± 79	295 ± 109	> 0,05
Peak work rate, W	51 ± 27	53 ± 32	> 0,05
Peak VO <sub>2</sub> , мл / кг / мин	14,2 ± 3,2	12,7 ± 1,8	> 0,05
Peak O <sub>2</sub> -pulse, мл / удар	6,4 ± 1,5	7,5 ± 1,1	> 0,05
Peak RER	1,02 ± 0,13	1,08 ± 0,24	> 0,05
Peak V <sub>E</sub> , л / мин	39 ± 21	41 ± 15	> 0,05
BR, л / мин	4	0	< 0,05
V <sub>E</sub> / VCO <sub>2</sub> -slope	37 ± 15	34 ± 16	> 0,05
Peak HR	128 ± 32	125 ± 28	> 0,05
MVV, л / мин	43 ± 24	41 ± 14	> 0,05
Peak SpO <sub>2</sub> , %	92 ± 3	93 ± 3	> 0,05

печения представлен в табл. 2. Статистически достоверные различия по параметрам кардиореспираторного теста в группах пациентов с легочной гипертензией и без нее не выявлялись. Также не определялась достоверная разница в показателях сатурации крови. Вентиляторный резерв в подгруппе без легочной гипертензии был значительно снижен и отсутствовал в подгруппе с легочной гипертензией.

В проведенном исследовании нам не удалось выявить корреляционной связи между выраженностью легочной гипертензии и параметрами газообмена и физической толерантности (СрДЛА и *peak* VO<sub>2</sub> или 6-МШТ; между СрДЛА, *peak* VO<sub>2</sub>, 6-МШТ и *peak* SpO<sub>2</sub>).

## Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют, что умеренная легочная гипертензия (СрДЛА – 28 ± 8 мм рт. ст.) у пациентов с выраженной ХОБЛ (ОФВ<sub>1</sub> – 1,15 ± 0,60 л) и умеренной гипоксемией (PO<sub>2</sub> – 68 ± 9 мм рт. ст.) не оказывает выраженного влияния на физическую толерантность, которая в значительной мере обусловлена ранним истощением или отсутствием вентиляторного резерва. У исследуемых пациентов вентиляторный резерв на фоне легочной гипертензии был значительно ниже, но разница оказалась статистически недостоверной.

Профиль физической толерантности при выраженной ХОБЛ у исследуемых пациентов характеризовался низкими показателями выполненной нагрузки (*peak* work rate – 51 ± 24 W; 6-МШТ – 305 ± 65 м), низкой скоростью потребления кислорода (*peak* VO<sub>2</sub> – 14,8 ± 3,4 мл / кг / мин и низким вентиляторным резервом (BR – 2 л / мин). Кардиоваскулярные параметры (*peak* O<sub>2</sub>-pulse – 8,5 ± 3,3; *peak* HR – 120 ± 23 уд. / мин) были ниже границ нормы, что указывает на относительную интактность сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку с сохраненным резервом по частоте сердечных сокращений и ограничением по ударному объему. Такое состояние кардиореспираторной функции является типичным для выраженной ХОБЛ, что находит подтверждение в ранее проведенных работах [8, 9].

В исследуемой группе пациентов с легочной гипертензией, обусловленной ХОБЛ, в сравнении с данными X.G.Sun et al. по изолированной легочной гипертензии, ответ на физическую нагрузку совпал по значительному снижению кислородного пульса (O<sub>2</sub>-pulse) и снижению ударного объема сердца, но отличался по быстрому истощению дыхательного резерва [10].

Проведенные S.Holverda et al. комбинированные, инвазивные, гемодинамические и магнитно-резонансные исследования у пациентов с выраженной ХОБЛ и легочной гипертензией показали, что при выполнении больными 40 % максимальной нагрузки наблюдаются ограничения в увеличении сердечного ударного объема и отсутствие снижения конечного систолического объема в правом желудочке. В том же исследовании обнаружена прямая корреляцион-

ная взаимосвязь между кислородным пульсом и индексом IC / TLC (TLC – общая емкость легких, IC – инспираторная емкость), указывающая на прямую компрессию сердца и внутригрудных сосудов и снижение максимальной вентиляции вследствие динамической легочной гиперинфляции (ЛГИ). Во время выполнения пациентами физической нагрузки динамическая ЛГИ нарастала [11–13].

В исследовании *S.M.Scharf et al.* достоверная корреляционная связь между величиной  $PaO_2$  и выраженностью легочной гипертензии не была выявлена, в то время как *M.Doï et al.* установили ее у пациентов с выраженной гипоксемией ( $PaO_2 < 55$  мм рт. ст.) [14, 15].

## Заключение

Таким образом, имеющиеся наблюдения и проведенное исследование демонстрируют, что умеренная легочная гипертензия у пациентов с выраженной ХОБЛ в условиях умеренной гипоксемии не является доминирующим фактором в определении физической толерантности. Ключевой фактор резкого ограничения физической толерантности у пациентов с выраженной ХОБЛ – истощенный в результате динамической гиперинфляции вентиляторный резерв.

## Литература

1. *Chaouat A., Naeije R., Weitzenblum E.* Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir. J.* 2008; 32: 1371–1385.
2. *Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N. et al.* Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 189–194.
3. *Wagner P.D.* The real cause of exercise limitation in COPD. *J. Appl. Physiol.* 2008; 105: 75–78.
4. *Pinto-Plata V.M., Celli-Cruz R.A., Vassaux C. et al.* Differences in cardiopulmonary exercise tests results by American Thoracic Society / European Respiratory Society-global initiative for chronic obstructive pulmonary disease stage categories and gender. *Chest* 2007; 132: 1204–1211.
5. *Holverda S., Bogaard H.J., Groepenhoff H. et al.* Cardiopulmonary exercise tests characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension. *Respiration* 2008; 76: 160–167.
6. *Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al.* Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation* 1983; 68: 302–309.
7. *Arcasoy S.M., Christie J.D., Ferrari V.A. et al.* Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 735–740.
8. *O'Donnell D., Webb K.* Point-counterpoint: the major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation. *J. Appl. Physiol.* 2008; 105: 753–755.
9. *Debigare' R., Maltais F.* Point-counterpoint: the major limitation to exercise performance in COPD is lower limb muscle dysfunction. *J. Appl. Physiol.* 2008; 105: 751–753.
10. *Sun X.G., Hansen E.J., Oudiz R. et al.* Exercise pathophysiology inpatients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429–435.
11. *Holverda S., Rietema H., Westerhof N. et al.* Stroke volume increases to exercise in COPD is limited by increased pulmonary artery pressure. *Heart* 2008; 95: 137–141.
12. *Rietema H., Holverda S., Bogaard H.J. et al.* Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 759–764.
13. *Vassaux C., Torre-Bouscoulet L., Zeineldine S. et al.* Effect of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 1275–1282.
14. *Scharf S.M., Iqbal M., Keller C. et al.* Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 314–322.
15. *Doi M., Nakano K., Hiramoto T., Kohno N.* Significance of pulmonary artery pressure in emphysema patients with mild to moderate hypoxemia. *Respir. Med.* 2003; 97 (8): 915–920.

## Информация об авторах

*Порахонько Наталья Андреевна* – научный сотрудник отдела пульмонологии и хирургических методов лечения болезней органов дыхания ГУ "РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии МЗ Республики Беларусь"; тел.: (375-172) 30-22-58; e-mail: nataliapora@yahoo.it

*Лаптева Ирина Михайловна* – к. м. н., доцент, руководитель отдела пульмонологии и хирургических методов лечения болезней органов дыхания ГУ "РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии МЗ Республики Беларусь"; тел.: (375-172) 89-89-51; e-mail: irinalapteva@mail.ru

Поступила 16.05.11

© Порахонько Н.А., Лаптева И.М., 2012

УДК [616.24-036.12-06:616.131-008.331.1]-092