

Идиопатический лёгочный фиброз и ишемическая болезнь сердца – клиничко – функциональные параллели

А. В. Медведев,
А.Ф. Абубикиров,
Л.А. Мазаева,

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Центральный НИИ туберкулеза», ГКБ № 24,
г. Москва

АБСТРАКТ

Дизайн: открытое, сравнительное одномоментное исследование в параллельных группах, проведенное на базе кардиологического, терапевтического отделений ГКБ № 24 г. Москвы и пульмонологического отделения Центрального НИИ Туберкулеза, г. Москва.

Материалы и методы: Обследованы 97 больных идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), проведен анализ клинических симптомов, результатов рентгенологического функционального обследования двух групп больных: с наличием ишемической болезни сердца (контрольная группа) и отсутствием ИБС (группа сравнения).

Результаты: При наличии ишемической болезни сердца больные обращаются к врачу в первый год болезни и диагностика идиопатического лёгочного фиброза происходит раньше. Перестройка паренхиматозно — интерстициальных структур сопровождается развитием гипоксии, рестриктивных нарушений функции внешнего дыхания, ремоделированием миокарда правого и левого желудочка.

Заключение: Выявлена тенденция интенсификации респираторной симптоматики, усугубления нарушения ФВД, снижение диффузионной способности легких, формирования хронического легочного сердца, гипертрофии левого желудочка при наличии сердечно — сосудистых болезней.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, интерстициальные болезни лёгких, заболевания сердечно — сосудистой системы, ишемическая болезнь сердца.

В настоящее время отмечен рост распространенности интерстициальных болезней легких (ИБЛ) и смертности, связанной с этой патологией (1,2). Прогрессирование ИБЛ, высокая смертность часто обусловлена наличием заболеваний сердечно — сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), хроническая сердечная недостаточность, жизнеугрожающие нарушения ритма (3). Воспалительный процесс при фиброзе легочной ткани может включать поражение коронарных артерий как часть системного воспаления (4). У больных идиопатическим легочным фиброзом частота впервые установленной ишемической болезни сердца (ИБС) в 2,3 раза больше (5), риск острого коронарного синдрома в 2,75 раза выше, чем у больных ИБС общей популяции (6). Наиболее часто описываются изменения правых отделов сердца, которые рассматриваются в качестве предикторов развития фибрилляции предсердий и тромбообразования; проводится анализ параметров эхо — кардиографии: размера правого предсердия, давления легочной артерии, размеров левого предсердия и желудочка, их роль в ремоделировании миокарда, формировании легочного сердца, развитии бивентрикулярной недостаточности кровообращения (7). Анализ факторов риска и предикторов развития сердечно — сосудистых событий у больных интерстициальными болезнями легких, поиск взаимосвязи между

ишемической болезнью сердца и ИЛФ позволит предотвратить неблагоприятные исходы и улучшить прогноз жизни больных этой коморбидной патологией.

Цель исследования: Изучения клиническо — функциональных особенностей одновременно протекающих ИЛФ и ишемической болезни сердца, состояния сердечно — сосудистой системы с выявлением факторов, влияющих на течение этих заболеваний, анализ взаимосвязи этих параметров друг с другом.

Методы исследования: Клинический и биохимический анализ крови (холестерин, триглицериды крови), функциональные методы (спирометрия, диффузионная способность лёгких, суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления), пульс — оксиметрия, компьютерная томография органов грудной клетки, определение индекса одышки с помощью опросника Малера (D.Mahler, 1984 г), шкала MmRC, Шкала Борга. При статистической обработке материала проведена проверка на нормальность распределения групп (метод Ливина). Для сравнения средних величин и выявления статистических различий между выборками мы использовали критерий Стьюдента. Для оценки одышки применялась шкала mMRC (от 0 до четырех баллов). Для трактовки респираторных симптомов (кашель, выделение мокроты) использовали трехбалльную шкалу оценки. Оценка выраженности симптомов в баллах: *Кашель*: 0 баллов — отсутствие симптома; 1 — возникает только утром; 2 — редкие эпизоды (2–3) в течение дня; 3 балла частые эпизоды (более 3 раз) в течение дня. *Выделение мокроты*: 0 баллов — отсутствие симптома, 1 — скудное кол-во, непостоянный симптом, 2 — скудное кол — во, постоянно, 3 балла — умеренное кол во (до 50 мл) в течение дня. Диагностика ИБС проведена согласно рекомендации по диагностике ишемической болезни сердца, острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов ESC, 2013 г. (8).

Критерии включения больных в исследование: 1. Возраст участников от 18 до 80 лет. 2. Пациенты идиопатическим легочным фиброзом, диагностированным по критериям ATS/ERS, 2015 г (9). 3. Пациенты с наличием ИБС, доказанной по одному из признаков: а) перенесенным ранее инфарктом миокарда не менее 6 месяцев до включения в исследование, б) данными коронароангиографии, выявившей по крайней мере один стеноз не менее 50% по крайней мере в одной коронарной артерии, в) проведенной операцией аорто — коронарного шунтирования (не менее 6 месяцев до начала исследования).

Критерии исключения: 1. Туберкулёз легких. 2. Саркоидоз легких и внутригрудных лимфатических узлов. 3. Онкологические заболевания любой локализации.

4. Заболевания с двусторонней диссеминацией или двусторонним легочным фиброзом другой этиологии (пневмоцидозы, грибковое поражение лёгких, диффузный амилоидоз и другие диффузные болезни легких). 5. Пациенты с неконтролируемыми гематологическими, почечными и др. заболеваниями, затруднявшие интерпретацию результатов исследования. 6. Пациенты со снижением ОФВ₁ < 30 %, затрудняющее выполнение инвазивных процедур (фибробронхоскопия, чрезпищеводная ЭХОКГ). 7. Больные с признаками стенокардии покоя или приступами вазоспастической стенокардии; с клиническими признаками хронической сердечной недостаточности 3-4 класса по классификации NYHA, больные с известными ранее данными о стенозе основного ствола левой коронарной артерии > 50%; больные с электронным стимулятором сердца или запланированными во время исследования процедурами коронарного шунтирования.

Характеристика исследуемых больных представлена в таблице № 1.

Таблица № 1.

Характеристика больных идиопатическим легочным фиброзом.

Группы больных	Пол м/ж	Возраст	Длительность ИЛФ (лет)	Длительность ИБС, (лет)	Одышка (балл)	Кашель (балл)	Выделение мокроты (балл)
ИЛФ без ИБС, n=79	41/38	62,33±2,42	9,45±0,54	-	1,68±0,2	1,33±0,34	1,12±0,11
ИЛФ с ИБС, n=18	10/8	68,59±3,16	11,8±1,25	0,92±0,32	2,33±0,1*	1,54±0,73	1,29±0,79

* - различие показателей между аналогичными в группе с наличием ИБС и без нее у больных ИЛФ статистически достоверно ($p < 0,05$).

Обследовано 97 больных идиопатическим легочным фиброзом. Согласно цели и задачам исследования больные разделены на две группы: Основную группу составили 18 пациентов ИЛФ, сочетанных с ишемической болезнью сердца (ассоциированная группа). Группу сравнения составили 79 больных ИЛФ без ишемической болезни сердца.

Как видно из таблицы № 1, группы больных не отличались по возрастно — половому составу и длительности интерстициальной болезни легких. Ишемическая болезнь сердца встречалась почти у каждого четвертого больного идиопатическим легочным фиброзом (у восемнадцати из девяносто семи обследованных больных или у 22,78% пациентов ИЛФ). При анализе клинических симптомов по одному из показателей (одышка) достигнуто достоверное различие выраженности признака по сравнению с аналогичным показателем без ишемической болезни сердца. По двум другим показателям (кашель, выделение мокроты) этой достоверности нет, однако тенденция преобладания симптома пациентов ассоциативной группы прослежена и в этом случае. Установление диагноза ишемической болезни сердца у больных лёгочным фиброзом осуществлено в течение первого года кардиологического заболевания. Можно предположить, что наличие симптомов ишемической болезни сердца усиливает выраженность респираторной симптоматики больных ИЛФ и вынуждает больного раньше обратиться к врачу с целью диагностики кардиальной патологии, детализации нарушений респираторной системы.

При анализе рентгенологической картины ретикулярные изменения легочного рисунка встречались у всех больных без достоверных статистических различий в группах с наличием и отсутствием ишемической болезни сердца. В обеих группах рентгенологические изменения локализовались в базальных отделах.

Частота вовлечения плевры в патологический процесс у пациентов анализируемых групп колебалась от 15,1 % у пациентов контрольной и до 22,2 % больных ассоциативной группы. Статистических различий между группами не наблюдалась, отмечена тенденция больших изменений в подгруппах больных с кардиальной патологией.

При наличии ишемической болезни сердца регистрировались рентгенологические признаки обызвествления аорты, как отражение её атеросклеротического поражения, они отмечены почти у каждого шестого больного основной группы, но отсутствовали у больных ИЛФ без ИБС. Также у пациентов ассоциативной группы отмечено обогащение и перестройка сосудистого рисунка за счет расширения вен, уменьшение диаметра артериальных и венозных сосудов к периферии легочных полей.

У 11,1 % больных ИЛФ регистрировались нарушение ритма (постоянная и пароксизмальная форма фибрилляции предсердий). У 16,6 % больных регистрировалась артериальная гипертензия. У этих пациентов фиксировалось расширение левого желудочка. Больные ИЛФ без сердечно — сосудистых заболеваний не имели рентгенологических признаков увеличения размеров левых отделов сердца.

Можно предположить, что наличие кардиальной патологии обуславливает увеличение левого желудочка. Косвенным подтверждением этого наблюдения является отсутствие гипертрофии ЛЖ у больных легочным фиброзом, которые не страдали ишемической болезнью сердца.

Увеличение правых камер, как отражение хронического легочного сердца, наблюдались как при наличии, так и при отсутствии кардиальной болезни, но чаще у больных ИБС, хотя статистических различий между двумя группами мы не обнаружили. В группе больных ИБС наблюдалось увеличение контура легочной артерии, выбухание второй дуги левого контура сердца и обеднение легочного рисунка по периферии.

Представленные данные показывают, что у больных сочетанной группы наблюдаются смешанный характер рентгенологических изменений: паренхиматозно — интерстициальные изменения и изменения микроциркуляторного русла малого круга кровообращения, гипертрофия правых и левых отделов сердца, легочная гипертензия. Детализация этих изменений прослежена по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки.

При исследовании МСКТ легких симптомы гиперволемии с повышением градиента плотности легочной ткани наблюдались при наличии легочной гипертензии (у каждого десятого больного ИЛФ с ишемической болезнью сердца), у этих больных наблюдались рентгенологические признаки гипертрофии правых отделов сердца.

Изменения по типу «матового стекла» и «сотового легкого» отмечены у всех больных: у 91,6 % больных контрольной и 96,7 % больных основной группы, но площадь поражения легочной ткани при наличии ишемической болезни сердца больше, чем при ее отсутствии.

С другой стороны, очаги консолидации в 1,2 раза чаще отмечены в группе пациентов легочным фиброзом без ИБС, а тракционные бронхоэктазы, напротив, в 1,4 раза чаще отмечены у больных идиопатическим лёгочным фиброзом, сочетанных с ишемической болезнью сердца.

Более частое увеличение внутригрудных лимфатических узлов у больных ассоциативной группы подтверждается результатами МСКТ. Внутригрудная лимфаденопатия, которая максимально выявлялась у 11,1 % больных легочным фиброзом контрольной группы и 15,18 % больных группы сравнения при проведении компьютерной томографии видна у четверти больных ИЛФ без ИБС и у трети пациентов, ассоциированных с кардиальной патологией.

Несмотря как на общность рентгенологических изменений исследуемых больных (ретикулярные изменения, фиброзирование нижних отделов легких, элементы «сотового легкого», интерстициальные изменения по типу «матового стекла», консолидация легочной ткани, тракционные бронхоэктазы, преимущественно выраженные у больных «изолированной группы») и обогащение или обеднение сосудистого рисунка, легочная гипертензия, гипертрофия камер сердца чаще наблюдаемые в группе больных, сочетанных с ишемической болезнью сердца, результаты спирометрии и исследования диффузионной способности легких показывают однотипность функциональных нарушений. Данные функционального обследования (спирометрии, бодиплетизмографии) пациентов различными двух групп представлены в таблице № 2.

Таблица № 2.

Результаты функционального обследования больных идиопатическим легочным фиброзом при наличии и отсутствии ишемической болезни сердца.

Группы больных	ЖЕЛ %	ФЖЕЛ %	ОФВ1 %	ООЛ	ОЕЛ	DLCO, %	PaO ₂ , мм рт ст	Pa CO ₂ мм рт ст

ИЛФ без ИБС, n= 79	68,32± 3,82	69,54± 3,77	63,6± 5,40	69,13±4,24	70±3,12,18	49,52± 5,01	67,21± 2,58	36,53± 1,51
ИЛФ с ИБС, n= 18	61,16±4,92	59,15± 4,46	71,29± 4,82	64,29±3,11	62,15±2,09	28,16± 4,32*	66,83± 2,66	37,64 1,19±

*(p <0,05).

При оценке функции внешнего дыхания емкостные и скоростные показатели были ниже у больных при наличии ишемической болезни легких, но без статистической разницы по сравнению с аналогичными показателями с отсутствием ИБС. Исследование артериальной крови всех анализируемых пациентов фиксирует умеренно выраженную гипоксию при нормальных показателях РаСО₂ без достоверных различий между группами. У больных с ишемической болезнью сердца существенно ниже показатели, характеризующие диффузионную способность легких. Можно предположить, что нарушения микроциркуляции альвеолярно — капиллярной мембраны и снижение диффузии через неё при ишемической болезни сердца более выражены.

Наличие этого заболевания сердечно — сосудистой системы обуславливают нарушения микроциркуляции альвеолярно — капиллярной мембраны и снижение диффузии через нее; развитие фиброзирования объясняет выраженную рестрикцию; умеренная обструкция может быть связана отеком слизистой мелких дыхательных путей на фоне сужения артериол и дилатации вен альвеолярно — капиллярной мембраны.

Пациенты ИБС имели небольшой кардиальный анамнез (менее года), по — видимому, снижение DLCO является ранним функциональным методом диагностики гемодинамических нарушений интерстициальной ткани этих пациентов. Оценка этого показателя может быть использована для выбора клинической тактики, а динамическое наблюдение для контроля эффективности лечения пациентов коморбидной патологией.

Данные эхо — кардиографического обследования больных двух групп лёгочным фиброзом представлены в таблице № 3.

Таблица № 3.

Результаты ЭХО — кардиографического обследования больных ИЛФ.

Группы больных	Р среднее ЛА, мм рт ст	ФВ, %	Толщина ст. ПЖ, см	Диастолич. размер ПЖ см	КДР ЛЖ, см	КСР ЛЖ
Больные ИЛФ без ИБС, n=79	26,98±2,15	56,41± 3,19	3,38± 1,24	1,81±0,55	5,45±2,46	3,49± 0,23
Больные ИЛФ с ИБС, n= 18	28,34±4,19	58,65± 4,02	4,28±2,56	1,99±1,26	5,61±3,12	3,58± 1,57

При анализе эхокардиографического обследования у пациентов легочным фиброзом регистрировалась умеренная легочная гипертензия и гипертрофия правых отделов сердца, более выраженные у больных в сочетанной группы. Достоверной статистической разницы между группами не выявлено. Нарушений сократительной способности миокарда нет: у всех исследуемых больных фракция выброса в пределах нормальных значений.

Признаки гипертрофии левых отделов сердца отсутствовали у пациентов «изолированной группы» и наблюдались только у больных аритмией и артериальной гипертензией, что отражает большую степень функциональных нарушений — развитие гипертрофии как правых, так и левых отделов сердца при наличии заболеваниями сердечно — сосудистой системы.

Заключение: Выявлена тенденция интенсификации респираторной симптоматики, усугубления нарушения вентиляционной способности легких, снижение диффузионной способности легких, формирования хронического легочного сердца, гипертрофии левого желудочка при наличии сердечно — сосудистых болезней.

Список использованных литературных источников:

1. Agrawal A, Verma I, Shah V, Sikachi R.R." Cardiac manifestations of idiopathic pulmonary fibrosis"// *Intractable Rare Dis. Res.* 2016, May 5(2): 50 –70.
2. Илькович М.М. " Интерстициальные заболевания лёгких: рассуждения на актуальную тему. Части 1 и 2. *Consilium Medicum* 2014. Болезни органов дыхания. Приложения. Стр. 4- 9.
3. Orrego C.M, Cordero — Reyes A.M, Estep I.D, Seethamraju H, Scheinin S, Loebe M, Torze — Amione G."Atrial arrhythmias after lung transplant: underlying mechanisms, risk factors and prognosis. I. *Heart Lung Transplant* 2014; 33:734 –740.
4. Raqhu G, Amatto V.C, Behr I.S, Stowaser S. "Comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur. Respir J.* 2015 Oct. 46 (4): 1113 –30.
5. Suzuki A, Kondoh Y. "The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2017 Mar. 55(2):94-103.5. Pack J, Song I.W. Kim D.K. et al. Prevalence of ischemic heart disease among the patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir Crit. Care Med.* 2010, 181 Suppl. A 2962.
6. Kim W.Y. Mor G.W. et al. Association between idiopathic pulmonary fibrosis and coronary artery disease: case — control study and cohort analysis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 31:289-296.
7. Raghunath G, Bram R., Yuan Z. et al. An OfficialATS\ERS\JRS\ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary/ Update of the 2011 Clinical Practice Guideline *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192: N 2, July 15, 237-248.
8. The Task Force on the management of stable coronary disease of European Society Cardiology 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary disease. *Eur. Heart J.*2013 Oct, 34(38): 939-3003.
9. An official ATS/ERS/IRS/ALAT. Clinical practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.// *American Journal of Respiratory and Rare Medicine* Volume 192 Number 2. July 15, 2015.