

## ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХОБЛ

### LIVER CHANGES IN RESPIRATORY INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH COPD

**H. Koloeva  
O. Uryasev  
R. Didigova**

*Summary.* Currently, there are a small number of liver studies in patients with chronic obstructive pulmonary disease and respiratory failure, which determines the relevance of this topic.

Significant advantages of modern methods of non-invasive diagnostics are simplicity, cheapness, informativeness at any stage of fibrosis, the ability to monitor the dynamics of the process, ease of use as a screening method for patients at risk, the possibility of using for outpatient procedures, and this is crucial for determining the early stages of the disease and the correct timely appointment of therapy and prevent the further progression of fibrosis, and also allows to improve the control of effectiveness liver treatment.

*Keywords:* chronic obstructive pulmonary disease, respiratory failure, liver pathology.

**Колоева Хадисшат Макшариповна**

Аспирант, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова  
k\_x\_t@mail.ru

**Урясьев Олег Михайлович**

Д.м.н., профессор, Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова  
uryasev08@yandex.ru

**Дидигова Роза Тагировна**

Д.м.н., профессор, Ингушский государственный университет (г. Магас)  
Roza2007@mail.ru

*Аннотация.* В настоящее время существует небольшое количество исследований печени у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и дыхательной недостаточностью, что определяет актуальность данной темы.

Существенными преимуществами современных методов неинвазивной диагностики являются дешевизна, информативность на любой стадии фиброза, возможность следить за динамикой процесса, простота использования в качестве метода скрининга для пациентов из группы риска, возможность использования амбулаторно, и это имеет решающее значение для определения ранних стадий заболевания и правильного своевременного назначения терапии и предотвращения дальнейшего прогрессирования фиброза, а также позволяет улучшить контроль эффективности лечения печени.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, дыхательная недостаточность, патология печени.

### Введение

**Х**роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является распространенным, предотвратимым и излечимым заболеванием, характеризующимся респираторными симптомами и расстройствами [1–3].

Согласно ВОЗ, хроническая обструктивная болезнь легких находится на четвертом месте по уровню смертности, что в настоящее время является глобальной проблемой. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,75 миллиона человек, что составляет 4,8% от всех причин смерти.

Предикторами смертности у больных ХОБЛ являются такие факторы, как тяжесть обструкции бронхов, индекс массы тела, физическая выносливость по данным теста

с 6-минутной ходьбой, дыхательная недостаточность (ДН), тяжесть одышки [1–3].

В недавно опубликованном мультицентровом исследовании, проведенном в Европе, было показано, что ДН как ведущая причина смерти среди пациентов с ХОБЛ составила 38% [18].

ДН — это патологический синдром, при котором парциальное напряжение кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ) меньше 60 мм рт. ст., а парциальное напряжение углекислого газа ( $PaCO_2$ ) больше 45 мм рт. ст. Следует отметить, что напряжение газов крови у конкретного индивидуума может зависеть от разных факторов, таких как барометрическое давление, фракция кислорода вдыхаемого воздуха, положения тела, возраст пациента.

Поэтому абсолютное численное значение газовых показателей иногда может оказаться не столь важным, как скорость их изменения.

При этом ХОБЛ является медленно прогрессирующим состоянием, характеризующимся ограничением воздушного потока, которое является в значительной степени необратимым. Окислительный стресс и воспаление являются основными признаками ХОБЛ.

Еще одной не менее серьезной патологией, которая сопутствует течению ХОБЛ, является патология печени. Патология печени характеризуется не только ухудшением определенных жизненно важных показателей и, следовательно, качества жизни в целом, но и приводит либо к полной, либо к частичной инвалидности человека или его смерти.

Наличие окислительного стресса имеет важные последствия для ряда событий в физиологии легких и печени. К ним относятся повышенная гипоксия тканей, окислительная инактивация антипротеаз, перекисное окисление липидов мембран, дисфункция эндотелия, ремоделирование внеклеточного матрикса и апоптоз, активация нейрогуморальных систем, нарушение водно-электролитного обмена.

Центральным в патогенезе ХОБЛ является дисбаланс «протеиназ-антипротеиназ». В особенности наблюдается дисбаланс протеиназ-антипротеиназ в результате увеличения продукции и функциональных ферментов класса протеиназ в сочетании с инактивацией и снижением продукции антипротеиназ [8].

При окислительном стрессе клетки антиоксидантных систем организма теряют способность противостоять процессам образования и накопления свободных радикалов.

Считается, что окислительный стресс, характеризующийся дисбалансом между про- и антиоксидантными механизмами и последующей митохондриальной дисфункцией, играет ключевую роль в патогенезе повреждения печени.

Многие исследования указывают на связь между уровнями продуктов окисления липидов и болезненным состоянием пациента. При повреждении печени независимо от их этиологии содержание свободных радикалов увеличивается.

Фактор некроза опухоли-альфа (Tumor necrosis factor — TNF- $\alpha$ ) также считается одним из универсальных факторов при повреждении паренхимы печени. TNF- $\alpha$ -опосредованные механизмы, такие как активатор

апоптоза и окислительный стресс, изучаются при различных заболеваниях печени. Развитию фиброза печени способствуют продукты перекисного окисления липидов, утилизация которых затрудняет запуск синтеза простагландинов.

С другой стороны, звездчатые клетки печени играют центральную роль в функционировании межклеточного матрикса, матричных протеаз (включая их ингибиторы), а в процессах фиброза они трансформируются в миофибробласты с функцией воспроизведения межклеточного матрикса.

Таким образом, происходит повреждение гепатоцитов и процессы перекисного окисления с повышенной продукцией провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$ , который, в свою очередь, является универсальным операндом повреждения паренхимы печени, а также своего рода маркером наличия дистрофического процесса или воспалительных процессов.

Сопутствующая патология — это серьезная проблема, поскольку лечение ряда заболеваний требует увеличения затрат. Дополнительные исследования необходимы в диагностике и лечении сопутствующих заболеваний.

Большая часть нашего понимания того, как заболевание печени ставит под угрозу ключевые функции дыхательной системы, исходит из исследований физиологических крайностей. Из этих данных мы можем сделать вывод о том, как более легкие проявления заболеваний печени могут способствовать нарушениям вентиляции и газообмена.

Известно, что при заболеваниях печени вентиляция легких чаще всего нарушается вследствие изменения механики дыхания от асцита, гидроторакса и печеночной кахексии.

Несоответствие вентиляционно-перфузионной функции (V-Q) может быть вызвано или усугублено компрессионным ателектазом от асцита или гидроторакса, коллапсом дыхательных путей из-за увеличения легочного кровотока или любой из различных причин, обычно наблюдаемых у пациентов с гипоксией.

Диффузные нарушения также имеют множество причин, и низкая диффузионная способность (DLCO) может представлять гепато-пульмональный синдром.

Кроме того, острая печеночная недостаточность может быть осложнена острым респираторным дистресс-синдромом (ARDS), который затрудняет дыхательную механику.

Пациенты с хроническим заболеванием печени также подвержены риску возникновения острого респираторного дистресс-синдрома, поскольку они склонны к сепсису и аспирационному пневмониту [4].

В связи с вышеуказанным, **целью** исследования является изучение изменений печени при дыхательной недостаточности у больных с хронической обструктивной болезнью легких.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 50 пациентов с ХОБЛ, из которых мужчин — 31 (62%), женщин — 19 (38%), 50 с бронхиальной астмой (БА), 26 (52%) мужчин, 24 (48%) женщины в возрасте от 18 до 70 лет. Пациенты были разделены на 5 групп наблюдения: 1-я группа (сравнения) включала пациентов, страдающих ХОБЛ менее 5 лет ( $n = 10$ ) и БА ( $n = 10$ ); 2 — ХОБЛ и БА до 10 лет ( $n = 20$ ); 3 — ХОБЛ и БА более 10 лет ( $n = 20$ ); 4 — ХОБЛ и БА от 3 до 10 лет + метаболический синдром ( $n = 20$ ); 5 — ХОБЛ и БА + гепатит С около 3–10 лет ( $n = 20$ ).

Обследование пациентов включало обследование по традиционной схеме с подробными сведениями о жалобах пульмонологического, кардиологического, гепатологического характера, антропометрии.

Степень тяжести ХОБЛ (группы А, В, С, D) оценивали по индексу сопутствующей патологии Чарльсона и рассчитывали прогноз смертности пациентов.

Лабораторные параметры включали: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, рентгенографию грудной клетки, гликозилированный гемоглобин, IgE, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов, спирометрию, электрокардиограмму (ЭКГ), эластометрию.

Спирометрия является первым тестом для диагностики ХОБЛ и мониторинга прогрессирования заболевания. Пациенты с ХОБЛ имеют отчетливую картину спирометрии с уменьшением ОФВ1.

Критерии для включения в исследование: 2 и 3 стадии ХОБЛ и БА по значениям объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1).

Наличие ограничения воздушного потока определялось критериями GOLD в виде ОФВ1 / форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)  $< 0,70$  [5].

В дополнение к ограничению воздушного потока, рекомендации GOLD признают важность обострений, влияющих на естественное течение ХОБЛ, и делают ак-

цент на оценке симптомов, факторов риска обострений и сопутствующих заболеваний.

Количество ранее леченных обострений (2 или более в год) является наилучшим предиктором повторного обострения. В дополнение к предыдущим обострениям ограничение воздушного потока  $< 50\%$  является предиктором обострений.

Руководство GOLD использует комбинированный подход к оценке ХОБЛ для группирования пациентов в соответствии с симптомами и предыдущим анамнезом обострений. Симптомы оцениваются по шкале mMRC или CAT:

- ◆ Группа А: низкий риск (обострение 0–1 в год, не требует госпитализации) и меньше симптомов (mMRC 0–1 или CAT  $< 10$ )
- ◆ Группа В: низкий риск (обострение 0–1 в год, не требует госпитализации) и больше симптомов (mMRC  $\geq 2$  или CAT  $\geq 10$ )
- ◆ Группа С: высокий риск ( $\geq 2$  обострений в год или одно или несколько из них, требующих госпитализации) и меньше симптомов (mMRC 0–1 или CAT  $< 10$ )
- ◆ Группа D: высокий риск ( $\geq 2$  обострений в год или одно или несколько из них, требующих госпитализации) и больше симптомов (mMRC  $\geq 2$  или CAT  $\geq 10$ ).

Критерии исключения из исследования: 1 (легкая) и 4 (чрезвычайно тяжелая) стадии ХОБЛ, неконтролируемая астма, тяжелая легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии  $\geq 55$  мм рт. ст.), хроническое легочное сердце, симптоматическая артериальная гипертензия, заболевания крови, хроническая сердечная недостаточность I–IV стадии (ФК III–IV по данным Нью-Йоркской кардиологической ассоциации — NYHA), острые заболевания и хронические заболевания в острой стадии, онкологические заболевания [6, 8–13].

### Результаты исследования и обсуждения

Приведены клиничко-функциональные особенности коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких. Пациенты всех пяти групп были сопоставимы по соответствующим характеристикам: возраст, пол, индекс массы тела, статус курения, продолжительность и тяжесть ХОБЛ, частота обострений за последний год, тяжесть одышки, ОФВ1, ФЖЕЛ, ОФВ1 / ФЖЕЛ и степени хронической дыхательной недостаточности [5].

Обследование выявило нарушения со стороны биохимических анализов крови, УЗИ органов брюшной полости. В особенности было выявлено повышение уров-

ня трансаминаз, холестерина, триглицеридов в группах, где пациенты страдали ХОБЛ 10 лет и более, и в группах с метаболическим синдромом (МС), вирусным гепатитом. В группе с МС 20 пациентов имели тяжелую артериальную гипертензию I–II степени (III и IV степени), нарушение углеводного обмена: толерантности к глюкозе или преддиабет — 8 пациентов; 3 пациента — впервые выявленный сахарный диабет, 9 — гликемию.

Ультразвуковое исследование печени в 1-й группе изменений не выявило, во 2-й и 3-й группах отмечалось увеличение печени, в 4-й группе — жировое заболевание печени, в 5-й — визуализировался фиброз печени.

При общем анализе крови у пациентов, страдающих ХОБЛ 10 и более лет отмечался лейкоцитоз крови, эритроцитоз.

При проведении эластометрии: в 1-й группе по шкале METAVIR фиброз отсутствовал (F0); в группах 2 и 3 — фиброз, соответствующий I степени (F I) — нарушение функции печени, нарушение межклеточного обмена; в 4-й группе — фиброз I–II степени (F I–II); в 5-й группе — фиброз III степени (F III).

В последние годы у пациентов с ХОБЛ, дыхательной недостаточностью и метаболическим синдромом стали различать, характерные критерии: абдоминальное ожирение, повышенную концентрацию триглицеридов в крови, дислипидемию атерогенного типа, повышенную резистентность к глюкозе или инсулину, протромботические и воспалительные состояния, эндотелиальную дисфункцию и склонность к атеросклерозу, увеличение концентрации С-реактивного белка.

Дислипидемия, инсулинорезистентность, провоспалительные состояния также являются факторами риска развития заболеваний печени. Среди пациентов, принадлежащих к этому фенотипу, высока частота развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенно артериальной гипертензии (эта клиническая форма ХОБЛ чаще встречается у женщин) [14–16].

Сочетание заболеваний печени и патологии легких, включая ХОБЛ, недостаточно изучено. В 2012 году группа авторов провела исследование по изучению функции внешнего дыхания у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, установленную с помощью ультразвука. В исследовании приняли участие 2119 корейцев в возрасте от 30 до 75 лет. У пациентов с жировой болезнью печени уровень жизненной емкости легких и объем форсированного выдоха за 1 с был ниже по сравнению с контрольной группой. Показатели функции внешнего дыхания постепенно снижались в зависимости от степени заболевания печени [17]. Также было отмечено, что

неалкогольный стеатогепатит связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и резистентности к инсулину, а функциональная активность дыхательной системы может усиливать развитие и обострение течения сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома.

Изучение течения сочетанной патологии ХОБЛ и неалкогольного стеатогепатита также актуально в связи с тем, что у пациентов с ХОБЛ риск смерти увеличивается с повышением количества сопутствующих заболеваний и не зависит от величины ОФВ1 [14–17].

В другом исследовании авторы проспективно оценили сонографию с контрастным усилением для оценки степени фиброза печени, диагностированной с помощью биопсии у 99 пациентов. Биопсия печени была получена для каждого пациента в течение 6 месяцев после проведения контрастной сонографии. Гистологический фиброз был разделен на два класса: (1) отсутствие или умеренный фиброз (F0, F1 и F2 в соответствии с METAVIR) или (2) тяжелый фиброз (F3 и F4). Диагноз тяжелого фиброза был поставлен со специфичностью 78,57%, чувствительностью 78,95%, положительной прогностической величиной 78,33%, отрицательной прогностической величиной 83,33% и точностью 78,79%. Следовательно, ультразвук с контрастным усилением может помочь в дифференциации между умеренным и тяжелым фиброзом [7]. Эти данные соответствуют нашим исследованиям.

## ВЫВОДЫ

В настоящее время существует небольшое количество исследований печени у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и дыхательной недостаточностью, что определяет актуальность данной темы.

В настоящем исследовании прослеживается степень влияния общих патогенетических механизмов ХОБЛ, дыхательной недостаточности и повреждения печени, таких как окислительный стресс, системное воспаление, при котором запускается механизм образования свободных радикалов, что входят в системную циркуляцию и запускают процессы повреждения печени. Процессы перекисного окисления и повреждения гепатоцитов тесно связаны с повышенной выработкой провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, являются одними из универсальных факторов повреждения паренхимы печени.

Существенными преимуществами современных методов неинвазивной диагностики являются дешевизна, информативность на любой стадии фиброза, возможность следить за динамикой процесса, простота

использования в качестве метода скрининга для пациентов из группы риска, возможность использования амбулаторно, и это имеет решающее значение для определения ранних стадий заболевания и правильного

своевременного назначения терапии и предотвращения дальнейшего прогрессирования фиброза, а также позволяет улучшить контроль эффективности лечения печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007//J Allergy Clin Immunol. — 2007. — № 120(5). — С. 94–138.
2. Green R.H., Brightling C. E., Bradding P. The reclassification of asthma based on subphenotypes//Curr Opin Allergy Clin Immunol. — 2007. — № 7(1). — С. 43–50.
3. Cowan D.C., Cowan J. O., Palmay R., Williamson A., Taylor D. R. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma//Thorax. — 2010. — № 65(5). — С. 384–390.
4. Bergl P., Truwit J. D. Respiratory Physiology in Liver Disease//Hepatic Critical Care. — Springer; Cham, 2018. — С. 31–44.
5. Jing J.Y., Huang T. C., Cui W., et al. Should FEV1/FEV6 replace FEV1/FVC ratio to detect airway obstruction? A metaanalysis//Chest. — 2009. — № 135(4). — С. 991–8.
6. Bredy C., et al. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome//European Heart Journal-Quality of Care and Clinical Outcomes. — 2017. — № 4.1. — С. 51–58.
7. Staub F., et al. Liver fibrosis staging with contrast-enhanced ultrasonography: prospective multicenter study compared with METAVIR scoring//European radiology. — 2009. — № 19.8. — С. 1991–1997.
8. Johnston K.N., Potter A. J., Phillips A. Measurement properties of short lower extremity functional exercise tests in people with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review//Phys Ther. — 2017. — № 97(9). — С. 926–43.
9. Lenferink A., Brusse-Keizer M., van der Valk P. D., et al. Self-management interventions including action plans for exacerbations versus usual care in patients with chronic obstructive pulmonary disease//Cochrane Database Syst Rev. — 2017. — № 8. — CD011682.
10. Jolly K., Sidhu M. S., Hewitt C. A., et al. Self-management of patients with mild COPD in primary care: randomised controlled trial//BMJ. — 2018. — № 361. — k2241.
11. Osadnik C.R., McDonald C.F., Miller B. R., et al. The effect of positive expiratory pressure (PEP) therapy on symptoms, quality of life and incidence of re-exacerbation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre, randomised controlled trial//Thorax. — 2014. — № 69(2). — С. 137–43.
12. Sun Y.Q., Wei Q., Liu Z. Efficacy of continuous positive airway pressure in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease combined with respiratory failure//Am J Ther. — 2016. — № 23(2). — e439–50.
13. Criner G.J., Connett J. E., Aaron S. D., et al; COPD Clinical Research Network; Canadian Institutes of Health Research. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD//N Engl J Med. — 2014. — № 370(23). — С. 2201–10.
14. Zider A.D., Wang X., Buhr R. G., et al. Reduced COPD exacerbation risk correlates with improved FEV1: a meta-regression analysis//Chest. — 2017. — № 152(3). — С. 494–501.
15. Guo Y., Zhang T., Wang Z., et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis//Medicine (Baltimore). — 2016. — № 95(28). — e4225.
16. Almagro P., Soriano J. B., Cabrera F. J., et al; Working Group on COPD, Spanish Society of Internal Medicine. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index//Chest. — 2014. — № 145(5). — С. 972–80.
17. Jung D.H., Shim J.Y., Lee H. R., Moon B. S., Park B. J., Lee Y.J. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and pulmonary function//Internal Medicine Journal. — 2012. — № 42 (5). — С. 541–546.
18. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения//Пульмонология. — 2014. — № 3. — С. 5–19.

© Колоева Хадишат Макшариповна ( k\_x\_m@mail.ru ),

Урясьев Олег Михайлович ( urjasev08@yandex.ru ), Дидигова Роза Тагировна ( Roza2007@mail.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»