А.Г. Чучалин

Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва

A.G. Chuchalin

Chronic obstructive pulmonary disease and co-morbidities

В современном обществе хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), наряду с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом, входит в группу ведущих хронических заболеваний; на их долю приходится более 30 % среди всех других форм патологии человека. Всемирная организации здравоохранения (ВОЗ) относит ХОБЛ к заболеваниям с высоким уровнем социального бремени, она широко распространена как в развитых, так и в развивающихся странах. По прогнозу на период до 2020 г., составленному экспертами ВОЗ, ХОБЛ станет не только одной из самых распространенных болезней человека, но войдет в число лидирующих причин смертельных исходов. В то же время ожидается снижение уровня летальности от инфаркта миокарда, онкологических заболеваний, туберкулеза и т. д.

Современная концепция ХОБЛ, разработанная экспертами ВОЗ (GOLD, 2006 г.), основана на том, что это заболевание можно предотвратить (первичная профилактика) и достаточно успешно лечить (вторичная профилактика). Часто тяжесть течения и прогноз ХОБЛ определяются экстрапульмональными проявлениями болезни. Необходимо подчеркнуть, что лечебные и профилактические программы при ХОБЛ в значительной степени зависят от сопутствующих заболеваний, на фоне которых она протекает.

В клинической практике необходимо различать заболевания, проявившиеся при естественном течении ХОБЛ. К ним можно отнести группу сердечно-сосудистых патологий, остеопороз и другие. Другой клинический сценарий может развиться у пациентов, длительно страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, к которым присоединяются обструктивные нарушения вентиляционной функции легких. Часто появление одышки у этой категории больных связано не столько с сердечной, сколько с дыхательной недостаточностью или же с сочетанными проявлениями сниженной функции как легких, так и сердца.

Среди достаточно многообразных клинических проявлений ХОБЛ необходимо выделить те стадии основной патологии, при которой возникают признаки системного заболевания. Абнормальный по своей природе воспалительный процесс изначально локализуется в дыхательных путях и легочной паренхиме, но на определенных стадиях болезни проявляются его системные эффекты. Табакокурение относится к факторам риска, способствующим развитию и прогрессированию ХОБЛ, но с ним также связано возникновение патологических процессов в легких и системных воспалительных реакций: системного окислительного стресса, дисфункции эндотелия сосудов, возрастания активности прокоагулянтных факторов, амплификации онкогенов и других.

На рис. 1 представлена работа Миши Будникова, удостоенная первой премии на конкурсе, проведенном во время Конгресса врачей-пульмонологов в 2002 г. Миша в то время обучался в художественной школе г. Волгограда, которую посещали дети, больные бронхиальной астмой (БА). Возможно, поэтому мальчик избрал темой для своего рисунка пагубное влияние табака на легкие человека.

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями при ХОБЛ являются: кахексия, гипотрофия и атрофия скелетных мышц, артериальная гипертония, ИБС, сердечная недостаточность, васкулопатии малого круга кровообращения, инфекционные заболевания дыхательных путей и онкологические заболевания.

Прогноз наиболее неблагоприятен при сочетании ХОБЛ с группой сердечно-сосудистых заболеваний. Больные, страдающие тяжелыми формами ХОБЛ, относятся к группе высокого риска внезапной смерти. Одной из причин, ведущей к развитию внезапной смерти, является нарушение ритма. Данная

Рис. 1. Рисунок Миши Будникова, удостоенный 1-й премии на Конгрессе врачей-пульмонологов, Волгоград, 2002 г.

клиническая проблема нуждается в более глубоком анализе, чем проведенный в настоящее время.

Суправентрикулярные и вентрикулярные формы нарушения ритма сердца являются достаточно частой клинической проблемой у больных ХОБЛ. Однако следует отметить вариабельность сведений, представленных в литературе. Значительные колебания данных по аритмиям у больных ХОБЛ объясняются различными популяциями участвующих в исследовании пациентов, фазами заболевания и степенью выраженности клинических проявлений ХОБЛ, а также методическими условиями регистрации и мониторирования ЭКГ. Несомненно, большую роль играют сопутствующая ИБС и наличие левожелудочковой недостаточности. Другой важной причиной возникновения эпизодов аритмии при ХОБЛ является прием определенных лекарственных средств: теофиллина, дигоксина, агонистов β-рецепторов. С учетом многообразия перечисленных условий возникновения аритмий у больных ХОБЛ дать полную характеристику данной клинической проблемы затруднительно. Однако в последние годы наметился и определенный прогресс в ее изучении.

Эпидемиология аритмий у больных ХОБЛ и их связь с смертельными исходами была изучена в исследовании датских ученых – *Copenhagen City Heart Study* [1]. В этом уникальном эпидемиологическом исследовании было показано, что ХОБЛ ассоциируется с высокой частотой нарушения ритма сердца. Частота фибрилляции предсердий находится в зависимости от показателей нарушения вентиляционной функции легких. Так, у больных ХОБЛ, у которых в анамнезе не было указаний на перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий возникала в 2 раза чаще при значении объема форсированного выдоха за 1-ю с (FEV_1) < 60 %. Контрольную группу составили больные ХОБЛ с показателями FEV_1 > 60 %.

При обострении ХОБЛ внезапная смерть встречается относительно часто. *L.Fuso et al.* исследовали группу из 590 пациентов в период обострения ХОБЛ, поступивших в университетскую клинику [2]. Исход заболевания оценивался ретроспективно. Смертность составила свыше 14 %; логистический регрессионный анализ установил 4 независимых фактора риска летального исхода: возраст, значение альвеолоартериального градиента > 41 мм рт. ст., желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий. Авторы пришли к выводу, что различная степень дисфункции миокарда является ведущей причиной внезапной смерти у больных ХОБЛ в период обострения.

В последние годы проблема аритмий у больных ХОБЛ при различных стадиях заболевания и периода обострения привлекает все больше внимание. Так, в исследовании *R.E.Kleiger et al.* аритмия встречалась в 84 % случаев, суправентрикулярная тахикардия – в 52 %; превалировали желудочковые формы нарушения (74 %) [3]. Авторы также пришли к заключению, что снижение показателей FEV_1 является фактором, влияющим на частоту регистрируемых аритмических эпизодов.

В другом исследовании, проведенном *H.T.Shih et al.*, было показано, что при выраженной гипоксемии у больных ХОБЛ суправентрикулярная тахикардия регистрировалась более чем в 69 % случаев, часто выявлялись желудочковые формы нарушения ритма сердца (83 %), особенно у пациентов с периферическими отеками ног, гиперкапнией и другими признаками легочного сердца [4]. Эти наблюдения позволили авторам сделать вывод о том, что при развитии легочного сердца у больных ХОБЛ можно прогнозировать возникновение желудочковых аритмий, которые могут являться причиной внезапной смерти.

Однако количество эпидемиологических исследований по вопросу аритмий у больных ХОБЛ явно недостаточно; остается много нерешенных вопросов: в частности, практически не изучена роль вторичной легочной гипертензии, а также влияние лекарственных препаратов, назначаемых кардиологическим больным с целью контроля артериального давления, ритма сердечных сокращений, – β-блокаторов. Патогенез развития аритмий у больных ХОБЛ носит мультифакториальный характер. Среди факторов, провоцирующих развитие аритмии, выделяют лекарственные средства, которые назначаются таким пациентам, дисфункцию автономной проводниковой системы сердца, ИБС, артериальную гипертонию, дисфункцию левого и правого желудочка, повышение уровня катехоламинов в крови при развитии гипоксемии. Среди прочих аритмогенных факторов также указываются гипокалиемия, гипомагнеземия, респираторный ацидоз.

Среди значительного многообразия лекарственных средств, которые применялись при ХОБЛ, наиболее изучены аритмогенные эффекты теофиллина и его дериватов. С назначением ксантиновых дериватов связывают такие аритмии, как синусовая тахикардия, преждевременные предсердные сокращения, суправентрикулярная тахикардия, предсердная фибрилляция, унифокальная и мультифокальная предсердная тахикардия, желудочковые аритмии. Возникновение как предсердных, так и желудочковых аритмий находится в прямой зависимости от концентрации теофиллина в сыворотке крови. Терапевтическое окно теофиллина колеблется в пределах 10–15 мг/л. Токсическим эффектам данного препарата могут способствовать табакокурение, прием макролидов, антигистаминных лекарственных средств. Определенное значение в развитии аритмогенных эффектов теофиллина имеют возраст и такие сопутствующие заболевания, как ИБС, патологии печени и некоторые другие.

В исследовании *G.Bittar et al.* изучалась связь между концентрацией теофиллина в сыворотке крови и развитием эпизодов аритмий у 100 больных ХОБЛ, поступавших в клинику в период обострения заболевания [5]. В возникновении аритмий учитывались многие факторы: концентрация дигоксина, β_2-агонистов, концентрация калия и целый ряд других параметров. Авторы пришли к выводу, что аритмогенные эффекты обусловлены, в первую очередь,

приемом теофиллина. Аритмии сердца, некоторые из которых были отнесены к угрожающим жизни (например, желудочковая тахикардия, политопная желудочковая экстрасистолия и др.), развивались даже на фоне терапевтической концентрации теофиллина.

Следует обратить особое внимание на период обострения ХОБЛ, когда у тяжелых больных развивается дыхательная недостаточность, нарастают проявления гипоксемии, и врачи включают в лечебные программы аминофиллин внутривенно. На этом этапе создаются условия для проявления аритмогенного действия аминофиллина. Борьба с гипоксемией является важной частью терапии ХОБЛ, которая позволяет не только вывести пациента из состояния обострения, но и предотвратить нежелательные побочные реакции значительной группы лекарственных средств, включая теофиллин и его дериваты.

Следующую группу препаратов, широко применяемых при ХОБЛ, составляют агонисты β-рецепторов. В повседневной клинической практике наиболее часто используется сальбутамол; его назначают виде дозированных ингаляций, раствор сальбутамола в дозе 5 мг ингалируют через небулайзер, вводят внутривенно в виде раствора. Мало учитывается тот факт, что посредством небулайзера сальбутамол применяется в достаточно высокой дозе – 2,5–5 мг, и в особо тяжелых случаях его доза может быть еще выше. При приеме высоких доз препарата он оказывает влияние на активность синусового узла: меняется взаимоотношение временных параметров фаз электрофизиологической активности и покоя. Сальбутамол увеличивает время проведения импульса через атриовентрикулярный узел, снижая рефрактерное время возбудимости узла, а также миокарда. Все перечисленное позволяет отнести сальбутамол к лекарственным средствам с проаритмогенным эффектом.

Однако в общей клинической практике с назначением сальбутамола не связывают развитие серьезных нарушений ритма сердечных сокращений. Метаанализ 33 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященных исследованию воздействия β-агонистов при ХОБЛ, показал, что однократное применение лекарственного средства приводит к увеличению числа сердечных сокращений (ЧСС) в среднем на 9 мин$^{-1}$. К другим эффектам относится снижение концентрации калия в среднем на 0,36 ммоль/л и хлора на 0,18–0, 54 ммоль/л. β-адренергические агонисты ассоциируют с нежелательными эффектами в работе сердца, в основном это связано с их влиянием на возникновение синусовой тахикардии [6]. Потенциально эту группу препаратов необходимо рассматривать как лекарственные средства, имеющие следующие нежелательные действия: они увеличивают синусовую тахикардию, выявляют или усугубляют ишемию миокарда, сердечную недостаточность, сердечные аритмии и могут стать причиной внезапной смерти. Следует подчеркнуть, что указанные побочные эффекты особенно часто проявляются у тех больных, у которых ХОБЛ протекает на фоне сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания.

В последние годы внимание приковано и к побочным эффектам длительно действующих β-агонистов (ДДБА). Дискуссия возникла после обсуждения случаев внезапной смерти в афроамериканской популяции больных, получавших сальметерол. Современная трактовка полученных данных основана на оценке синдрома QT. При увеличении интервала QT > 0,45 мс ДДБА способны оказывать аритмогенное действие. Эти изменения могут носить врожденный характер или же приобретаться человеком в процессе приема лекарственного средства; клинический опыт последних лет лег в основу современных клинических рекомендаций. При назначении ДДБА рекомендуется выполнять ЭКГ и измерять продолжительность интервала QT. В тех случаях, когда продолжительность QT > 0,45 мс, не рекомендуется назначать ДДБА на длительное время. Если пациенты применяют данные препараты регулярно, рекомендуется по истечении 1 месяца исследовать с помощью ЭКГ продолжительность интервала QT; если он стал превышать указанные физиологические параметры, следует отказаться от дальнейшего применения β-агонистов.

Автономная дисфункция сердца проявляется в удлинении интервала QT. Синдром удлиненного интервала QT носит как врожденный, так и приобретенный характер. На рис. 2 и 3 представлены серии ЭКГ, демонстрирующие синдром пролонгированного интервала QT и развитие желудочковой тахикардии. Здесь можно проследить трансформацию комплекса QRS, которому предшествовало удлинение интервала QT. На этот процесс оказывают влияние различные факторы. Среди них – врожденные нарушения проводящей системы автономной сердечной деятельности (синдромы *Jervell*, *Lange–Nielsen*, *Romano–Ward*), а также идиопатические нарушения проводимости. В случаях приобретенного пролонгированного

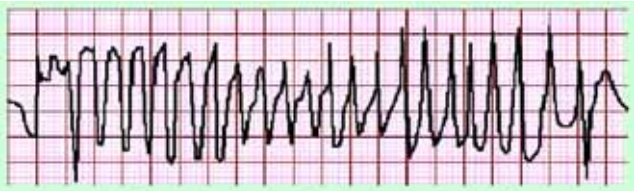

Рис. 2. Желудочковая тахикардия типа "пируэт" (*torsade de pointes*) – атипичная, быстро развивающаяся и необычная форма желудочковой тахикардии, которая характеризуется постоянным изменением оси полиморфных комплексов QRS

Рис. 3. Полиморфная желудочковая тахикардия *torsade de pointes*, связанная с удлинением интервала QT. Запуску тахикардии предшествует укорочение интервала RR за счет парной желудочковой экстрасистолы, компенсаторная пауза которой сменяется длинным запускающим циклом

интервала QT большое значение придается метаболическим расстройствам: гипокалиемии, гипомагнезиемии, гипокальциемии, гипотироидизму, анорексии. На длительность интервала QT может оказывать влияние прием некоторых лекарственных средств: хинидина, амиодарона, соталола, дизопирамида, антимикробных препаратов (макролидов, пентамидина, фторхинолонов), антигистаминных препаратов, лекарственных средств с психотропным эффектом.

Относительно мало изучена связь между респираторной недостаточностью, развивающейся у больных ХОБЛ, с дисфункцией левого желудочка и возникновением желудочковых аритмий. В работе *R.A.Incalzi et al.* у больных ХОБЛ исследовали связь между функцией левого желудочка и сердечными аритмиями [7]. Желудочковая аритмия мониторировалась в течение 24 ч, исследование повторялось по мере того, как происходило улучшение клинических проявлений дыхательной недостаточности. Диастолическая дисфункция левого желудочка является одним из факторов, способствующих развитию желудочковых аритмий. Авторы обнаружили прямую зависимость между выраженностью проявлений дыхательной недостаточности и диастолической дисфункцией левого желудочка, в то время как показатели газового состава крови и клиническая картина не коррелировали с аритмическими эпизодами. В клинической практике рекомендуется дать более детальную диагностическую оценку возникшим эпизодам желудочковых аритмий, возникших на фоне диастолической дисфункции левого желудочка, т. к. за этими проявлениями могут скрываться ишемия миокарда, безболевые формы стенокардии и перегрузка правого желудочка при формировании легочного сердца. Необходимо подчеркнуть, что при развитии аритмии всегда происходит и ухудшение клинических проявлений респираторной недостаточности. *T.H.Cheong et al.* установили, что при максимальной нагрузке у больных ХОБЛ не возникают новые аритмические эпизоды [8]. К большому сожалению, исследователи нарушений ритма сердечных сокращений, возникающих у больных ХОБЛ, впоследствии к этой теме не обращались.

Особое место в изучении аритмий сердца у больных ХОБЛ занимает мультифокальная предсердная тахикардия. Основными морфологическими признаками этой формы нарушения ритма сердечных сокращений являются дискретность зубца Р по крайне мере в 3 формах, которая лучше регистрируется в отведениях I, II и III, ЧСС > 100 мин$^{-1}$, разные интервалы P-P и P-R, R-R.

Мультифокальная предсердная тахикардия в значительной степени ассоциируется с развитием дыхательной недостаточности – в противовес мнению, что ее возникновение связано с функциональными изменениями в работе сердечной мышцы. Прогноз течения ХОБЛ при появление этого типа сердечной аритмии принято считать неблагоприятным.

Лечебные программы аритмий сердечной деятельности у больных ХОБЛ имеют целый ряд особенностей. Важное место отводится коррекции кислотно-щелочного равновесия, а также гипокалиемии, гипомагнезиемии, терапии кислородом. Принципиально значимы лечебные мероприятия, направленные на профилактику или лечение ишемии миокарда. Необходимо исключить препараты, которые могут влиять на удлинение интервала QT. К ним относятся макролиды, антигрибоковые и антигистаминные средства. Обычно рекомендуют отказаться от назначения теофиллина и его дериватов, если посредством ЭКГ выявляется удлинение интервала QT.

Рис. 4. Мультифокальная предсердная тахикардия
Примечание: зубец Р в III отведении. Представлено 3 морфологических варианта: В – бифазный, U – вертикально расположенный, I – инвертированный зубец.

Специфическая антиаритмическая терапия значительно варьирует в зависимости от тяжести клинических проявлений ХОБЛ, сопутствующих заболеваний и целого ряда индивидуальных реакций каждого больного. Пациенты, у которых при проведении ЭКГ регистрируется асимптоматическая вентрикулярная аритмия, как правило, не нуждаются в назначении специальных лекарственных средств, по крайне мере, необходимо придерживаться сдерживающей тактики в назначении лечения. При развитии клинических симптомов – гемодинамического коллапса, ишемии миокарда, острой левожелудочковой недостаточности – показана кардиоверсия. Наиболее часто избираются антиаритмические препараты класса IA: хинидин, прокаинамид и дизопирамид. В 2006 г. Американское и Европейское общества кардиологов выработали совместные рекомендации по лечению фибрилляций предсердий у больных с обструктивными заболеваниями легких. В этом документе подчеркивается большое значение борьбы с гипоксемией, ацидемией; преимущество отдается недигидропиридиновой группе блокаторов кальциевых каналов – дилтиазему, верапамилу. Также указывается, что следует избегать назначения теофиллина, β-агонистов, β-блокаторов, аденозина.

При суправентрикулярной тахикардии хорошо зарекомендовало себя назначение блокаторов кальциевых каналов, амиодарона, дигиталиса, флекаинида. Наибольший антиаритмический эффект достигался при внутривенном введении верапамила. При мультифокальной предсердной тахикардии предпочтение отдается верапамилу, также рекомендуется применение метопролола. Обсуждая антиаритмическую терапию пациентов с ХОБЛ, необходимо подчеркнуть роль верапамила, который чаще всего назначается этой категории больных. Важной особенностью такой терапии является выполнение условий протокола ее назначения. Верапамил изначально вводиться внутривенно в дозе 1 мг. Эффективность антиаритмического действия оценивается

через 1-2 мин, при неэффективности дозу можно увеличить до 4 мг, которые вводят медленно в течение 5 мин. Если антиаритмический эффект не наступил и проведение по атриовентрикулярному узлу не нарушено, можно дополнительно ввести дозу 5 мг. Интервал между введением верапамила должен составлять 10 мин, и при этом необходимо мониторное ЭКГ-наблюдение. При достижении антиаритмического эффекта терапию необходимо продолжить, назначив верапамил *per os* по 80 мг каждые 6 ч.

Из всех существующих β-блокаторов предпочтение необходимо отдать метопрололу, который назначают в дозе по 50–100 мг 2 раза в сутки. Ведутся исследования безопасности применения эсмолола у больных с обструктивными нарушениями функции дыхания.

Сочетание артериальной гипертонии и ХОБЛ достаточно распространено в клинической практике. Часто больные с этими формами сочетанных болезней входят в одну и ту же возрастную группу. Трудности ведения этой категории пациентов связаны, в первую очередь, с тем, что некоторые антигипертензионные лекарственные средства могут вызывать эффект бронхоконстрикции, тем самым усугубляя течение ХОБЛ. Общие рекомендации основаны на предельно осторожном назначении β-блокаторов, в меньшей степени эта тактика распространяется на группу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Необходимо подчеркнуть патогенетическую роль гипоксемии в развитии артериальной гипертензии. В отечественной науке проблему пульмоногенной артериальной гипертонии разрабатывал *Н.М.Мухарлямов*. При ведении больных с ХОБЛ и признаками дыхательной недостаточности лечение артериальной гипертонии необходимо начинать с ингаляций кислородом и пытаться улучшить вентиляционные показатели функции внешнего дыхания (ФВД). Ингаляции кислородом или же более активная респираторная поддержка (неинвазивная вентиляции легких, а также комбинированная ингаляционная терапия β-агонистами и кортикостероидами) часто позволяют добиться положительных результатов в контроле над течением артериальной гипертонии.

В настоящее время существуют обширные данные по вопросу эффективности и безопасности β-блокаторов в лечении больных БА и ХОБЛ. Если у пациентов имеются признаки обратимой обструкции дыхательных путей, то с высокой степенью вероятности β-блокаторы будут проявлять эффекты бронхоконстрикции и, более того, содействовать развитию резистентности к действию агонистов β-рецепторов. Такими свойствами обладают β-блокаторы, которые назначают в виде глазных капель при лечении глаукомы. Клиническая эффективность селективных β_1-блокаторов была изучена *S.Salpeter et al.*: авторы выполнили метаанализ, в который вошли данные рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований [9]. Изучались результаты однократного применения кардиоселективных β-блокаторов и их влияние на FEV_1, также оценивалась эффективность агонистов β-рецепторов короткого действия. Были проанализированы 19 исследований однократного приема β-блокаторов и 10 исследований, в которых данная группа лекарственных средств применялась длительно. Снижение FEV_1 было отмечено в 7,9 % случаев, однако ответ на прием бронхорасширяющих препаратов был эффективным у > 13 % пациентов. Авторы метаанализа делают вывод, что кардиоселективные β-блокаторы не вызывают заметного ухудшения вентиляционной функции при бронхообструктивном синдроме. Однако следует подчеркнуть, что речь шла о больных с легкой и средней степенью тяжести обструкции. Эту группу препаратов целесообразно сохранять при лечении ИБС, артериальной гипертонии.

Длительный прием β-блокаторов также не сопровождался ухудшением функции дыхания у больных ХОБЛ. Точный механизм развития бронхоконстрикции после назначения этих препаратов недостаточно изучен. Предполагается, что в развитии бронхоспазма участвует парасимпатический отдел нервной системы, поэтому с профилактической целью показано назначение ипратропиума бромида [10]. ИАПФ вызывают сухой непродуктивный кашель более чем в 20 % случаев, и у некоторых больных даже могут развиться типичные приступы БА. Эта группа лекарственных средств не может рассматриваться как терапия 1-й линии в лечении артериальной гипертонии у больных ХОБЛ. Альтернативой являются блокаторы рецепторов ангиотензина II. Эти препараты не провоцируют развитие кашля, не описаны случаи ятрогенной БА. По своей эффективности и безопасности они могут быть сопоставимы с блокаторами кальциевых каналов.

Диуретики – другая группа лекарственных средств, которая широко применяется в лечение артериальной гипертонии. Однако их длительный прием может приводить к таким нежелательным явлениям, как гипокалиемия, гипомагнезиемия, которые усиливаются в результате постоянного применения агонистов β-рецепторов и глюкокортикостероидов (ГКС). Другая проблема, которая усугубляется при назначении диуретиков у больных ХОБЛ, – это их негативное влияние на метаболический алкалоз. Декомпенсированные формы метаболического алкалоза могут сопровождаться супрессией вентиляционного драйва, что приводит к увеличению степени гипоксемии. Из существующих разнообразных лекарственных средств с диуретическим эффектом рекомендуется назначать умеренные дозы гидрохлортиазида (до 25 мг). Его низкие дозы могут оказаться эффективнее, чем быстрое, но более опасное в силу побочных реакций действие других групп препаратов-диуретиков.

Лидирующую роль в терапии артериальной гипертонии у больных ХОБЛ играют блокаторы кальциевых каналов. Широкое применение нашли производные дигидропиридина, такие как нифедипин. Препараты этой группы, как правило, позволяют достаточно быстро установить контроль над

артериальной гипертонией. Следует также подчеркнуть их положительное влияние на регуляцию тонуса гладких мышц бронхов, эффект ингибиции дегрануляции тучных клеток и потенцирование дилатационного эффекта β-агонистов. Клинические рекомендации по лечению артериальной гипертонии включают назначение блокаторов кальциевых каналов в качестве монотерапии или же в комбинации с низкими дозами тиазидовых производных.

Последняя группа лекарственных средств, которую следует обсудить, относится к блокаторам с симпатической активностью – агонистам α_2-рецепторов. Такие препараты, как клонидин, метилдопа, должны с осторожностью назначаться при лечении артериальной гипертонии у этой категории больных.

ИБС и ХОБЛ достаточно часто являются сопутствующими заболеваниями. В клинической практике порой бывает трудно определить, какая из патологий в данной клинической ситуации является ведущей. Подтверждением этого положения служит исследование *S.Behar et al.* [11]. Основная цель этой работы состояла в том, чтобы диагностировать ХОБЛ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Авторы установили, что ХОБЛ выявлялась более чем в 7 % случаев и чаще наблюдалась у курильщиков. В этой же группе больных с сочетанной патологией были отмечены более высокая летальность и более высокий процент больных с развитием легочно-сердечной недостаточностью. В России *Л.И.Козловой* было выполнено исследование в группе больных ИБС, длительно получавших β-блокаторы. В течение 10 лет проводилось наблюдение более чем 300 пациентов, а в отдельных случаях – и до 15 лет. В течение всего этого периода кроме кардиологической программы динамически изучались параметры ФВД. С течением времени у большей часть больных ИБС появились и обструктивные нарушения ФВД. Часто провоцирующим фактором было острое вирусное заболевание дыхательных путей. Основной вывод данной работы таков: длительный прием β-блокаторов может явиться фактором риска развития обструктивных нарушений ФВД. Бесспорно, остается неясным, происходят ли эти процессы в легких вследствие уже имеющихся изменений в дыхательной системе и β-блокаторы выступают как один из факторов риска или в основе столь распространенного развития обструкции дыхательной системы у больных ИБС лежит множество причин. Тем не менее необходимо констатировать, что чаще всего ХОБЛ сочетается с ИБС. *N.Ambrosino* указывает, что ИБС различной степени выраженности встречается практически у каждого второго больного ХОБЛ. Эти данные необходимо учитывать и в таких ситуациях, когда пациентов с эмфиземой готовят к редукции легочной ткани. Если не проведена оценка коронарного резерва, оперативное вмешательство вряд ли принесет желаемые положительные результаты. *S.F.Man et al.*, пришли к выводу, что ХОБЛ повышает фактор риска смертельного исхода у больных ИБС на 50 % [12]. С присоединением желудочковой аритмии опасность внезапной смерти возрастает. Авторы указывают, что снижение FEV_1 на 10 % увеличивает вероятность смертельного исхода у больного с сочетанной патологией на 14 %. В исследовании *P.Jousilahti et al.* в течение 13 лет осуществлялось наблюдение 20 000 больных [13]. В результате был сделан вывод, что хронический бронхит является фактором риска развития коронарной болезни.

Большая роль отводится развитию гипоксемии, которая существенно ухудшает течение ИБС. Особенно пагубно сказывается снижение сатурации кислорода (SaO_2) до 80 % и продолжительность гипоксии более 5 мин. Наибольшей опасности подвержены пациенты, у которых гипоксия сочетается с гиперкапнией. В лечебные мероприятия для таких больных обязательно включается терапия кислородом. Неоднократно было показано, что длительная терапия кислородом (время ингаляции – > 15 ч в сутки) значительно повышает выживаемость пациентов. Показаниями для длительных сеансов терапии кислородом являются: артериальное напряжение кислородом (PaO_2) – < 55 мм рт. ст. или SaO_2 – > 89 %; клинические признаки легочного сердца, декомпенсации правого желудочка, эритроцитоза (гематокрит – > 56 %); PaO_2 – < 60 мм рт. ст. и SaO_2 – < 90 % у больных ИБС. Особенно важны ингаляции кислородом в ночные часы, когда происходит ухудшение респираторной функции и снижается коронарный резерв.

Медикаментозная терапия при сочетанном течении ИБС и ХОБЛ относится к числу наиболее актуальных задач внутренней медицины. В настоящее время отсутствуют исследования, посвященные адекватному выбору лекарственных средств у данной категории больных. При ХОБЛ наиболее часто назначают сальбутамол, салметерол, формотерол и их комбинации с ГКС. Группа симпатомиметиков оказывает значительное влияние на метаболизм миокарда (гипокалиемия, гипомагнезиемия), возрастает кислородная задолженность. С назначением этих препаратов связывают развитие аритмий, которые также могут возникать при назначении теофиллина, что уже обсуждалось выше. Предпочтение отдается комбинированным препаратам, в состав которых входят небольшие дозы β-агонистов и ГКС, и за счет спарринг-эффекта достигается их максимальное влияние на тонус гладких мышц дыхательных путей. Из существующих бронхорасширяющих лекарственных средств кардиотоксические свойства менее всего выражены у тиотропиума бромида. В данном случае β-блокаторы, которые относят к базовым лекарственным препаратам при лечении ИБС, назначают с большой осторожностью либо вовсе отказываются от них. В клинических рекомендациях высший приоритет отдается комбинированным $\alpha\beta$-блокаторам – лабеталолу, карведилолу.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является клинической проблемой, свидетельствующей о неблагоприятном прогнозе у больных ХОБЛ. По данным *N.Ambrosino*, ХСН встречается более чем в 20 % случаев и, как правило, развивается на фоне ИБС, артериальной гипертонии, сахарного диабета

2-го типа, остеопороза. Ее диагностика связана с определенными трудностями, т. к. зачастую ХСН маскируется проявлениями острой или хронической дыхательной недостаточности. Выше уже обсуждалась проблема изменения центральной гемодинамики, возникающей в период обострения ХОБЛ, и характерное для этого состояния развитие диастолической дисфункции левого желудочка. По-видимому, проявления ХСН, обусловленные дисфункцией левого желудочка, встречаются чаще, чем у пациентов с ХОБЛ. Диагностика затруднена тем, что при дыхательной и сердечной недостаточности клинические проявления могут быть очень схожими. Так, ведущее место занимает одышка, интенсивность которой возрастает при физической нагрузке. Опытный врач, владеющий искусством сбора анамнеза, способен отметить некоторые особенности в ее клиническом проявлении. К таким признакам относятся ортопное положение, реакция на физическую активность, чувство нехватки воздуха и некоторые другие нюансы. Однако больные нуждаются в том, чтобы данная клиническая проблема получила четкое диагностическое разрешение. Диагностический алгоритм включает исследование кислородного пульса, проведение рентгенологического исследования органов грудной клетки, ЭКГ и ЭхКГ. Биохимическим маркером ХСН является определение уровня мозгового натрийпептического гормона, который у таких больных высоко специфичен. Реализация данной диагностической программы не носит академический характер. Наличие сердечной недостаточности и снижение фракции выброса можно рассматривать в качестве важных прогностических признаков, по которым можно планировать 5-летнюю выживаемость. *C.D.Triboulloy et al.* исследовали отдаленные результаты пациентов, поступавших в госпиталь с впервые установленными признаками ХСН [14]. Наблюдая более 799 больных в течение 5 лет, авторы установили, что смертность в этой категории превысила 55 %. Особенно высокими показатели смертности были среди тех больных, у которых регистрировались низкие значения фракции выброса. При сочетании дыхательной и сердечной недостаточности прогноз продолжительности жизни пациентов неблагоприятен. Одним из методов, получивших развитие в последние годы в лечении этой категории больных, является применение неинвазивной вентиляции легких и длительная терапия кислородом. На этом фоне обычная терапия, которая назначается при ХСН, оказывается заметно более эффективной, по крайней мере, ближайший прогноз по выходу больного из обострения более благоприятен, если не проводить неинвазивную вентиляцию легких.

ХОБЛ – это заболевание, для которого характерна воспалительная реакция дыхательных путей. Воспалительный процесс по своей природе относится к абнормальным реакциям, в частности, это означает его персистирование, нередкие эпизоды обострений, которые и являются причиной прогрессирования заболевания. Среди сопутствующих заболеваний при ХОБЛ особое место отводится другим легочным патологиям. Негативное влияние на течение ХОБЛ оказывают инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательной системы.

Среди многообразных форм инфекционного процесса, локализующегося в дыхательных путях, наиболее распространены пневмонии. Этиология пневмоний у больных ХОБЛ, а также их клинические проявления зависят от многих факторов. Следует подчеркнуть значение дыхательной недостаточности, с нарастанием которой усиливается влияние грамотрицательных патогенов, среди которых лидирующее место занимает синегнойная палочка. В противоположность тяжелым формам ХОБЛ при легких на первое место выходят такие возбудители, как пневмококки, гемофильная палочка, моракселла и целый ряд других. В последнее время особо выделяются атипичные возбудители, а также легионеллы. В борьбе с инфекционными заболеваниями дыхательных путей у больных ХОБЛ все более важной становится вакцинопрофилактика, которая повышает устойчивость к таким возбудителям, как вирус гриппа, пневмококки, гемофильная палочка, т. е. самым распространенным возбудителям обострений ХОБЛ.

Другой клинической проблемой сочетанного течения ХОБЛ является БА. Принято считать, что такое сочетание встречается у ~ 10 % пациентов с обструктивными заболеваниями легких. Клиническая практика свидетельствует о том, что изначально больной может наблюдаться по поводу ХОБЛ, но, по мере того как болезнь прогрессирует, может присоединиться БА. Чаще наблюдается противоположная картина, когда длительно текущую БА начинает сопровождать ХОБЛ. Подобный клинический вариант особенно характерен для больных с тяжелыми формами БА, у которых в воспалительный процесс часто вовлекается терминальный отдел дыхательной трубки. При внешнем сходстве в лечебных программах ХОБЛ и БА имеются различия, касающиеся выбора доз ГКС, симпатомиметиков; особое значение в терапии ХОБЛ имеют М-холинолитики.

ХОБЛ связана и с высоким риском развития онкологических заболеваний, в первую очередь рака легких. ХОБЛ как *sue generics* может явиться фоновым заболеванием, предрасполагающим к возникновению рака легких, но фактор риска остается общим – это табакокурение. Большую роль в развитии как рака легких, так и ХОБЛ играют профессиональные вредности: промышленные полютанты, индустрия наночастиц и другие. Больные ХОБЛ должны участвовать в скрининговых программах ранней диагностики рака легких, особенно те из них, которые являются курильщиками или заняты во вредном производстве.

В практике российского здравоохранения существенной является проблема эпидемической вспышки туберкулеза. Уровень распространенности этого заболевания и смертности от него по-прежнему остается высоким, и большую тревогу вызывает возрастающая множественная устойчивость микобактерий

туберкулеза к лекарственным средствам. Однако мало обсуждается вопрос о сочетанном течении туберкулеза и ХОБЛ. Эти 2 легочные патологии оказывают взаимное негативное влияние. Возможно, такой высокий процент лекарственной устойчивости в значительной степени связан с тем, что не проводится адекватная терапия ХОБЛ. После лечения острых форм туберкулезного процесса или при обострении хронических форм у пациентов, как правило, на всю оставшуюся жизнь сохраняется ХОБЛ. Эта группа больных особенно подвержена обострению латентных форм туберкулеза при проградиентном течении ХОБЛ. Некоторые лекарственные препараты, включая ингаляционные ГКС (иГКС), могут содействовать вспышке туберкулезного процесса. При этих 2 сочетанных формах легочной патологии особенно высок риск развития рака легких.

В последние годы активно развиваются исследования системных эффектов при ХОБЛ, в основе которых лежит воспалительная концепция основного заболевания. О системных эффектах начинают говорить, когда у больных ХОБЛ появляются признаки заболевания сердечно-сосудистой системы, осложненного развитием синдрома ХСН, и симптомы метаболического синдрома. Системные эффекты при ХОБЛ затрагивают организм в целом. Изменяется питательный статус: повышаются энергозатраты в состоянии покоя, нарушается метаболизм аминокислот, композиция тела больного ХОБЛ становится абнормальной. Возникает дисфункция скелетных мышц: развивается их гипотрофия и атрофия, нарушаются функциональные возможности.

На рис. 5 представлены признаки эмфизематозного типа ХОБЛ. Больной выглядит истощенным (кахексия), грудная клетка впалая, мышцы гипотрофичны, губы собраны в трубочку, что позволяет ему несколько облегчить тягостное чувство одышки. Он пытается фиксировать верхний плечевой пояс, опираясь руками о колени. Все в позе этого человека подчинено тому, чтобы дыхание стало более свободным.

Причинами возникновения системных реакций у больных ХОБЛ являются воспалительная активность клеток легочной ткани, тканевая гипоксия, влияния одышки на метаболизм, а также табакокурение, промышленные полютанты, генетические факторы. Одним из маркеров системной воспалительной реакции является исследование С-реактивного белка. Была подробно изучена связь его концентрации с течением атеросклероза, а в настоящее время накоплены данные о его большом диагностическом и прогностическом значении при ХОБЛ. Уровень С-реактивного белка коррелирует с тяжестью клинических проявлений ХОБЛ и позволяет судить о завершенном обострении ХОБЛ и исходе заболевания [15].

К проявлениям системных реакций у больных с ХОБЛ следует отнести изменения со стороны скелетных мышц. Пациенты становятся изможденными, кахектичными, заметна гипотрофия большой части скелетных мышц: плечевого пояса, рук, грудной клетки, брюшного пресса, нижних конечностей. Часто больные люди стесняются своей худобы и избегают раздеваться при осмотре врача. Дыхательные мышцы – диафрагма, наружные и внутренние межреберные мышцы – в патологический процесс вовлекаются значительно позже. С развитием синдрома их утомления быстро нарастают признаки дыхательной недостаточности. В современные реабилитационные программы входят упражнения, с помощью которых можно повысить как силу, так и выносливость скелетных мышц, которые дополняются тренировкой мышц дыхательных. Патогенетические механизмы, лежащие в основе процесса мышечной гипотрофии, связаны с изменением эндокринной системы и питательного статуса, системными воспалительными эффектами.

Изменения питательного статуса дополняют картину системных проявлений у больных ХОБЛ. На рис. 6 представлены данные продолжительности жизни больных ХОБЛ в зависимости от питательного статуса. *A.M.Schols et al.* [16] показали, что продолжительность жизни при индексе массы тела (BMI) < 20 кг/м^2 в 2 раза меньше, если сравнить с группой больных, у которых BMI – > 29 кг/м^2.

Интегральная оценка системных проявлений при ХОБЛ представлена 4 параметрами, обозначаемыми аббревиатурой BODE, где B – BMI, O – обструктивные нарушения вентиляционной функции легких, D – степень выраженности одышки и E – толерант-

Рис. 5. Эмфизематозный тип ХОБЛ

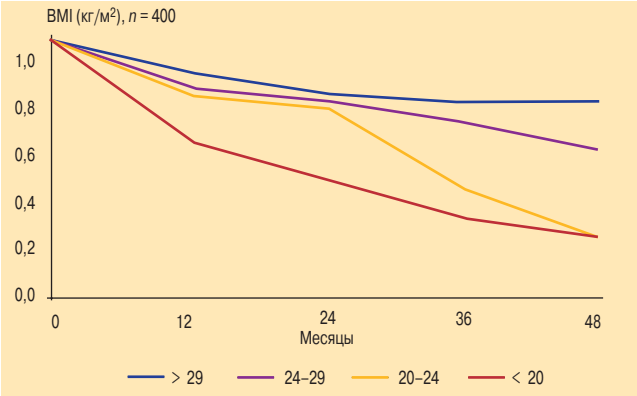

Рис. 6. Продолжительность жизни больных ХОБЛ в зависимости от питательного статуса

Body mass index (индекс массы тела)
Obstruction (обструкция)
Dyspnea (диспноэ)
Exercise (физическая нагрузка)

Рис. 7. Группа признаков BODE

ность к физической нагрузке, которая устанавливается в тесте с 6-минутной ходьбой (рис. 7).

Таким образом, у специалиста имеется инструмент, позволяющий оценить системные проявления заболевания у каждого пациента. С уменьшением BMI, нарастанием обструктивных нарушений вентиляционной функции легких, увеличением выраженности одышки и снижением толерантности к физической нагрузке речь может идти о качественных изменениях в течение ХОБЛ. Следует признать, что в практической деятельности врачи в основном сталкиваются с больными ХОБЛ, уже отягощенной системными воспалительными процессами, т. е. большинство из них являются инвалидами из-за резкого снижения толерантности к физической нагрузке и одышки. Актуальным является вопрос более ранней диагностики, поскольку ХОБЛ можно предотвратить, проведя эффективную как первичную, так и вторичную профилактику. Особенное значение здесь отводится эффективной борьбе с табакокурением как одним из наиболее агрессивных факторов риска.

В последние годы активно изучается природа остеопороза, роль эндокринной системы и метаболический синдром у пациентов с ХОБЛ. Нарушение метаболизма в опорно-двигательном аппарате таких больных также относят к системным проявлениям. В лекции *N.Ambrosino*, прочитанной на 17-м Конгрессе Европейского респираторного общества в г. Стокгольме в 2007 г., были приведены данные исследования эпидемиологического характера по распространенности этой патологии. Остеопороз диагностировался в 30-60 % случаев, остеопения – в 35–72 %.

Предметом дискуссий стал вопрос о роли ГКС в развитии метаболических нарушений костной ткани больных ХОБЛ. Интересны результаты исследования переломов костей у пациентов с обструктивными легочными заболеваниями, опубликованные до периода, когда в клиническую практику вошло применение ГКС. Бесспорен факт значительного влияния терапии ГКС на метаболизм костной ткани, установлена расовая и генетическая предрасположенность к остеопоретическим эффектам этой группы препаратов.

Нарушение метаболизма костной ткани при ХОБЛ связывают с развитием гипогонадизма, нарушением обмена кальцитонина, паратгормона, системным эффектом воспалительного процесса, изначально локализованного в легочной ткани. Довольно подробно изучено заметное снижение уровня тестостерона у больных ХОБЛ: предлагается включать его в лечебные программы в качестве заместительной терапии. Однако исследования данной проблемы, основанные на принципах доказательной медицины, отсутствуют, поэтому уровень клинических рекомендаций пока невысок. Терапия остеопороза, включающая назначение витамина D, кальцитонина, препаратов, содержащих кальций, применима и к больным ХОБЛ, течение которой осложнено нарушением метаболизма костной ткани. Необходимо подчеркнуть, что эта форма заболевания признается тяжелой, инвалидизирующей. Такие пациенты не всегда способны обслуживать себя самостоятельно. Методы профилактики и ранней диагностики нарушения метаболизма костной ткани – один из самых важных разделов индивидуальной лечебной программы. В практических целях рекомендуется при диспансерном наблюдении за пациентами с ХОБЛ регулярно исследовать концентрацию кальция в крови и уровень его экскреции в моче.

В последние годы стали выделять больных с метаболическим синдромом. Он характеризуется нарушением массы тела, ожирением по абдоминальному типу, повышением концентрации триглицеридов в крови, дислипидемией по атерогенному типу, увеличением уровня глюкозы или резистентностью к инсулину, протромботическим и провоспалительным состояниями, эндотелиальной дисфункцией и склонностью к атеросклеротическому поражению сосудов, повышением концентрации С-реактивного белка (рис. 8). Среди пациентов, относящихся к данному фенотипу, высока частота сердечно-сосудистых заболеваний, особенно артериальной гипертонии (данная клиническая форма ХОБЛ чаще встречается в женской популяции). Другой особенностью является то, что у этой категории больных в ночной период часто регистрируется остановка дыхания. В период апноэ значительно понижается сатурация кислорода. В ответ на расстройства транспорта кислорода формируется эритроцитоз, в результате которого возрастает вязкость крови и повышается склонность к образованию тромбов.

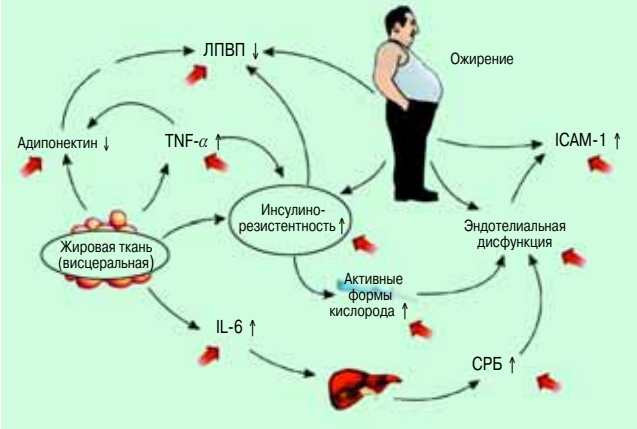

Рис. 8. Основные патогенетические механизмы метаболического синдрома при ХОБЛ
Примечание: ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, TNF-α– фактор некроза опухоли α, IL-6 – интерлейкин-6, СРБ – С-реактивный белок, ICAM-1 – молекулы межклеточной адгезии.

Рис. 9. Перов В.Г. "Гитарист-бобыль" (1865 г.)

Основными факторами риска в развитии метаболического синдрома являются характер питания, низкая физическая активность, генетическая предрасположенность.

Среди прочих системных реакций у больных ХОБЛ выделяются и значительные изменения функции эндокринной системы. Так, отмечены изменения в концентрации гормона роста, гормонов щитовидной железы, анаболических гормонов, тестостерона и лептина, уровень последнего особенно заметно варьирует при развитии синдрома ночного апноэ (по исследованию, выполненному в НИИ пульмонологии). Изучая андрогенный статус, *M.van Vliet et al.* установили, что его уровень снижен более чем у 50 % больных ХОБЛ [17]. Эти изменения коррелируют с силой и напряжением, которое может развить квадрицепс.

В связи с изменениями в эндокринной системе и возможностью развития метаболического синдрома среди больных ХОБЛ распространен сахарный диабет 2-го типа. В современной клинической практике все чаще можно встретить пациентов, у которых сочетаются все 3 заболевания: сахарный диабет, ИБС с артериальной гипертонией и ХОБЛ.

На рис. 9 представлена репродукция картины *В.Г.Перова* "Гитарист-бобыль", на которой изображен человек в депрессивном состоянии. Сам художник при жизни страдал хроническим туберкулезом легких, который и явился непосредственной причиной его смерти. Для больных с ХОБЛ тревожно-депрессивные состояния являются одной из ведущих клинических проблем. На тяжелых стадиях заболевания, характеризующихся дыхательной недостаточностью, пациенты в силу физической немощности становятся малоподвижными и склонны к депрессии. Изменения в психоэмоциональной сфере также относятся к системным проявлениям ХОБЛ.

Литература

1. *Buch P., Friberg J., Scharling H. et al.* Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. Eur. Respir. J. 2003; 21 (6): 1012–1016.
2. *Fuso L., Incalzi R.A., Pistelli R. et al.* Predicting mortality of patients for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Med. 1995; 98 (3): 272–277.
3. *Kleiger R.E., Senior R.M.* Long-term electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with COPD. Chest 1974; 65: 483.
4. *Shih HT., Webb C.R., Conway W.A. et al.* Frequency and significance of cardiac arrhythmias in COPD. Chest 1988; 94 (1): 44–48.
5. *Bittar G., Friedman H.S.* The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. Chest 1991; 99 (6): 1415–1420.
6. *Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E.* Cardiovascular effects of beta – agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. Chest 2004; 125 (6): 2309–2321.
7. *Incalzi R.A., Pistelli R., Cocchi A. et al.* Cardiac arrhythmias and left ventricular function in respiratory failure from chronic COPD. Chest 1990; 97 (5): 1092–1097.
8. *Cheong T.H., Magder S., Shapiro S. et al.* Cardiac arrhythmias during exercise in severe chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1990; 97 (4): 793–797.
9. *Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E.* Cardioselective beta-blocker use in patients with revesible airway disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2001; 2: CD002992.
10. *Ind P.W., Dixon C.M., Fuller R.W., Barnes P.J.* Anticholinergic blockade of beta-blocker – induced bronchoconstriction. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 139 (6): 1390–1394.
11. *Behar S., Panosh A., Reicher H. et al.* Prevalence and prognosis of COPD among 5839 consecutive patients with acute myocardial infarction. Sprint Study Group. Am. J. Med. 1992;93 (6): 637–641.
12. *Man S.F.* COPD as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc. Am. Thorax Soc. 2005; 2 (1): 8–11.
13. *Jousilahti P., Vartianen E., Puska P.* Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. Lancet 1996; 348 (9027): 567–572.
14. *Triboulloy C., Rosinaru D., Mahjoub H. et al.* Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population – based study. Eur. Heart. J. 2008;29 (3): 339–347.
15. *Dahl M., Vestbo J., Lange P. et al.* C-reactive protein as a predictor of prognosis in COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007; 175: 250–255.
16. *Schols A.M., Slangen J., Volovics L., Wouters E.F.* Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998;157 (6, pt. 1): 1791–1797.
17. *van Vliet M., Spruit M.A., Verleden G. et al.* Hypogonadism, quadriceps, weakness, and exercise intolerance in COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 172: 1105–1111.

Поступила 25.02.08
© Чучалин А.Г., 2008
УДК 616.24-036.12