

А.Г. Чучалин, д.м.н., профессор, НИИ пульмонологии Минздравсоцразвития, г. Москва

Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания

Продолжение. Начало в №23

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 и соавт. [11]. Основная цель этой работы состояла в том, чтобы диагностировать ХОБЛ у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.



А.Г. Чучалин

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 недостаточности. 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. На протяжении всего этого периода, кроме кардиологической программы, динамически изучались параметры ФВД. С течением времени у большей части 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 и соавт. пришли к выводу, что ХОБЛ повышает риск смертельного исхода у больных ИБС на 50% [12]. С присоединением желудочковой аритмии опасность внезапной смерти возрастает.

Авторы указывают, что снижение ОФV₁ на 10% увеличивает вероятность смертельного исхода у больного с сочетанной патологией на 14%. В исследовании P. Jousilahti и соавт. в течение 13 лет осуществлялось наблюдение 20 тыс. больных [13]. В результате был сделан вывод, что хронический бронхит является фактором риска развития ИБС.

Большая роль отводится развитию гипоксемии, которая существенно ухудшает течение ИБС. Особенно пагубно сказывается снижение сатурации кислорода (SaO₂) 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 (PaO₂) <55 мм рт. ст. или SaO₂ <89%;
- клинические признаки легочного сердца, декомпенсации правого желудочка, эритроцитоза (гематокрит >56%);
- PaO₂ <60 мм рт. ст. и SaO₂ <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, сальметерол, формотерол и их комбинации с ГКС. Группа симпатомиметиков оказывает значительное влияние на метаболизм миокарда (гипокалиемию, гипомагниемию), 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 тиотропия бромидом. 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 αβ-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 гипертензии, сахарного диабета 2 типа, остеопороза. Ее диагностика связана с определенными трудностями, так как 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 ортопноэ, 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 ЭхоКГ. Биохимическим маркером ХСН является определение уровня мозгового натрийуретического пептида, 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. Tribouilloy и соавт. 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 показателями 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 персистенцию, 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, то есть самым распространенным возбудителям обострений ХОБЛ.

Другой клинической проблемой сочетанного течения ХОБЛ является БА. Принято считать, что такое сочетание встречается приблизительно 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 начинают 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 может явиться фоновым заболеванием, предрасполагающим к возникновению рака легких, но фактор риска остается общим — табакокурение.

Большую роль в развитии как рака легких, так и ХОБЛ играют вредные условия труда: промышленные поллютанты, индустрия наночастиц и другие. Больные ХОБЛ должны участвовать в скрининговых программах ранней диагностики рака легких, особенно те из них, которые являются курильщиками или работают во вредном производстве.

В практике российского здравоохранения существенной является проблема эпидемии 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 две 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, это заболевание сохраняется на всю оставшуюся жизнь. Эта группа больных особенно подвержена обострению латентных форм туберкулеза при прогрессивном течении ХОБЛ. Некоторые лекарственные препараты, включая ингаляционные ГКС, могут содействовать вспышке туберкулезного процесса. При этих двух 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 таких пациентов 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, конституция тела больного становится абнормальной. Возникает дисфункция скелетных мышц: развивается

их гипотрофия и атрофия, нарушаются функциональные возможности.

На рисунке 4 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, влияние одышки на метаболизм, а также табакокурение, промышленные поллютанты, генетические факторы.

Одним из маркеров системной воспалительной реакции является уровень 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 этой патологии и позволяет судить о завершении обострения 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 большей 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, дополняемые 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 рисунке 5 представлены данные продолжительности жизни больных ХОБЛ в зависимости от питательного статуса. А.М. Schols и соавт. [16] показали, что продолжительность жизни при индексе массы тела (ВМІ) <20 кг/м² в 2 раза меньше, если сравнить с группой больных, у которых ВМІ превышает 29 кг/м².

Интегральная оценка системных проявлений при ХОБЛ представлена 4 параметрами, обозначаемыми аббревиатурой BODE, где В – ВМІ, О – обструктивные нарушения вентилационной функции легких, D – степень выраженности одышки и E – толерантность к физической нагрузке, которая устанавливается в тесте с 6-минутной ходьбой (рис. 6).



Рис. 4. Эмфизематозный тип ХОБЛ

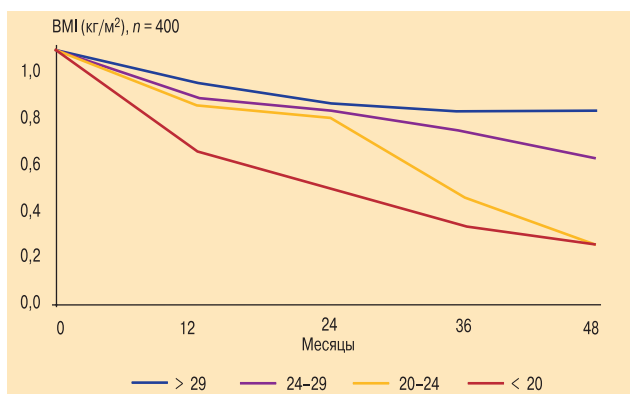


Рис. 5. Продолжительность жизни больных ХОБЛ в зависимости от питательного статуса

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

Рис. 6. Группа признаков BODE

Таким образом, у специалиста имеется инструмент, позволяющий оценить системные проявления заболевания у каждого пациента. С уменьшением ВМІ, нарастанием обструктивных нарушений вентилационной функции легких, увеличением выраженности одышки и снижением толерантности к физической нагрузке речь может идти о качественных изменениях в течении ХОБЛ. Следует признать, что в практической деятельности врачи в основном сталкиваются с больными ХОБЛ, уже отягощенной системными воспалительными процессами, то есть 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. Особое 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 метаболического синдрома 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 (г. Стокгольм, 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 остеопоротическим 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 последнее время 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. 7). Среди пациентов, относящихся к данному фенотипу, высока частота сердечно-сосудистых заболеваний, особенно артериальной гипертензии (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.

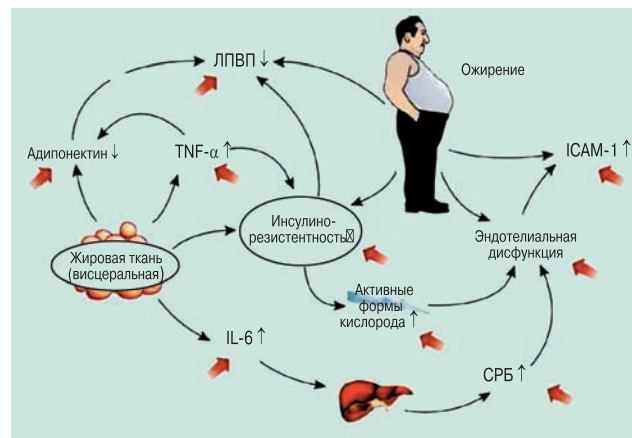


Рис. 7. Основные патогенетические механизмы метаболического синдрома при ХОБЛ

Примечание: ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, TNF-α – фактор некроза опухоли α, IL-6 – интерлейкин-6, CRP – С-реактивный белок, ICAM-1 – молекулы межклеточной адгезии.

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 и соавт. 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 типа. В современной клинической практике все чаще можно встретить пациентов, у которых сочетаются все три заболевания: сахарный диабет, ИБС с артериальной гипертензией и ХОБЛ.

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 малоподвижны и склонны к депрессии. Изменения в психоэмоциональной сфере также относятся к системным проявлениям ХОБЛ.

Литература

- 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.
- 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.
- Kleiger R.E., Senior R.M. Long-term electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with COPD. Chest 1974; 65: 483.
- Shih HT, Webb C.R., Conway W.A. et al. Frequency and significance of cardiac arrhythmias in COPD. Chest 1988; 94 (1): 44-48.
- Bittar G, Friedman H.S. The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. Chest 1991; 99 (6): 1415-1420.
- 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.
- 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.
- 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.
- Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E. Cardioselective beta-blocker use in patients with reversible airway disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2001; 2: CD002992.
- 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.
- 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.
- Man S.F. COPD as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Proc. Am. Thorax Soc. 2005; 2 (1): 8-11.
- Jousilahti P., Vartiainen E., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. Lancet 1996; 348 (9027): 567-572.
- Tribouilloy 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.
- 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.
- 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.
- van Vliet M., Spruijt M.A., Verleden G. et al. Hypogonadism, quadriceps, weakness, and exercise intolerance in COPD. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 172: 1105-1111.