

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российское научное медицинское общество терапевтов**



НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Разработаны Комитетом экспертов

Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ).

Утверждены на XIII Национальном конгрессе терапевтов ноября 2018 года

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций

Сопредседатели:

А.Г.Малявин (председатель секции «Респираторная медицина», член правления РНМОТ)

А.И.Мартынов (президент РНМОТ)

Члены рабочей группы:

Т.В.Адашева, Г.П.Арутюнов, С.Л.Бабак, С.А.Бойцов, Л.З.Болиева, К.А.Зыков, Н.А. Кароли,
В.В.Ли, В.Н.Титова

Комитет экспертов-рецензентов:

профессор В.Н.Абросимов (Рязань), профессор А.А.Визель (Казань), профессор Невзорова В.А.
(Владивосток), профессор И.Э.Степанян (Москва), профессор Р.И.Стрюк (Москва), профессор
Уметов М.А. (Нальчик)

МЕТОДЫ ПОДГОТОВКИ, КАЧЕСТВО ДОКАЗАТЕЛЬСТВ И СИЛА РЕКОМЕНДАЦИЙ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

- доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

Описание методов, использованных для селекции доказательств:

- в анализ были включены мета-анализы, систематические обзоры, рекомендации и консенсусы медицинских обществ разных стран. При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в ее валидности.

Методы оценки качества и силы доказательств:

- основным методом создания согласительных рекомендаций было достижение соглашения экспертов посредством создания основы рекомендаций и корректировка каждого раздела каждым экспертом с последующей доработкой и повторной коррекцией. Какие-либо различия в оценках повторно обсуждались всеми членами группы путём пересылки по электронной почте. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:

- не применялась, ввиду слабой доказательной базы.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs):

- рекомендуемая доброкачественная практика базировалась на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

- анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

- настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания;
- получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики;
- предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов;
- комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

- предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения, чтобы все заинтересованные лица, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций;
- проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

- для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведён к минимуму.

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	9
2. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОГНОЗ	10
2.1 Определение, эпидемиология и прогноз ХСН	10
2.2.ХОБЛ – состояние высокого сердечно-сосудистого риска	11
2.3.ХОБЛ и ХСН – двунаправленная связь. Эпидемиология и прогноз.	12
3. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ	14
3.1. Механизмы формирования сердечной недостаточности у больных ХОБЛ	14
3.1.1. Морфо-функциональные характеристики правых камер сердца	14
3.1.2.Современные представления о патогенезе СН у больных ХОБЛ	15
3.1.3. Влияние гиперинфляции и эмфиземы на левый и правый желудочки	18
3.1.4. Морфо-функциональные изменения левого желудочка при ХОБЛ	21
3.2. Респираторные эффекты СН	22
4. КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ХОБЛ и ХСН	25
4.1. Клиническая симптоматика	25
4.2. Диагностика СН на фоне ХОБЛ	26
4.3. Диагностика ХОБЛ на фоне СН	32
4.3.1. Распространенность ХОБЛ при ХСН – диагностическая дилемма	32
4.3.2. Исследование респираторных функций пациентов ХСН	32
4.3.3. Влияние неправильной диагностики ХОБЛ на фоне ХСН на тактику ведения пациентов	33
4.3.4. Определение тяжести ХОБЛ у пациентов с ХСН	34
5. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ И ХСН	37
5.1. Базисная бронхолитическая терапия ХОБЛ	37
5.2. Действие бронхолитиков на сердечно-сосудистую систему	38
5.3. Терапия ХСН у больных ХОБЛ	40
5.3.1. Диуретики	41
5.3.2. Блокаторы РААС	42
5.3.3.β ₁ -адреноблокаторы	45
5.3.4. Сочетанное применение β ₁ -адреноблокаторов и β ₂ -агонистов	47
6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	51

7. ПРИЛОЖЕНИЕ	52
8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	59

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АТII – ангиотензин II
АТ₁ рецептор – рецептор ангиотензина II 1-го типа
БАБ – β-адреноблокаторы
БКК – блокаторы кальциевых каналов
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВГД – внутригрудное давление
ВСС – внезапная сердечная смерть
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДДАХ – длительно действующий антихолинергический препарат
ДДБА – длительно действующий β₂-агонист
ДДЛЖ – диастолическая дисфункция ЛЖ
ДН - дыхательная недостаточность
ДЭ – дисфункция эндотелия
Евд – емкость вдоха
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ - интерлейкин
ИМТ - индекс массы тела
КДАХ - коротко действующий антихолинергический препарат
КДБА - коротко действующий β₂-агонист
КДО – конечно-диастолический объем
КТ – компьютерная томография
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
МЖП – межжелудочковая перегородка
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
МРТ –магнито-резонансная томография
ОЕЛ – общая емкость легких

ООЛ – остаточный объем легких
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду
ОФВ₁\ФЖЕЛ – объем формированного выдоха за первую секунду\функциональная жизненная емкость легких
ПЖ – правый желудочек
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
САД – систолическое артериальное давление
САС – симпато-адреналовая система
СИ – сердечный индекс
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СН – сердечная недостаточность
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистые события
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ФЖЕЛ – функциональная жизненная емкость легких
ФК – функциональный класс
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭХОКГ - эхокардиография
 α -ФНО - фактор некроза опухолей- α
ВNP – В-тип натрийуретического пептид
САТ – оценочный тест ХОБЛ (COPD Assessment Test)
mMRC – шкала одышки (Medical Research Council Dyspnea Scale)
ICAM-1 и VCAM-1 – молекулы межклеточной адгезии
PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
PaO₂ - парциальное давление кислорода в артериальной крови
NP – натрийуретический пептид

NT-proBNP – N-концевой пептид натрийуретического гормона (В-типа)

ROS – активные формы кислорода

SaO₂ – сатурация кислорода

Ve/Va – показатель диастолической дисфункции левого желудочка

1. ВВЕДЕНИЕ

Цель настоящих рекомендаций – ознакомить врачей первичного звена с современными данными по ведению пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких и хронической сердечной недостаточностью, сформулировать диагностические подходы, алгоритмы ранней диагностики, принципы лекарственной терапии и обсудить проблемы межлекарственных взаимодействий.

Рекомендации являются актуальными для врачей общей практики, терапевтов, пульмонологов, кардиологов, а также представляют интерес для врачей других специальностей.

Медицинская и социальная значимость хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) не вызывают сомнений и обусловлена высокой частотой встречаемости этой коморбидной патологии, плохим прогнозом, трудностями диагностики и терапии.

Внедрение в повседневную клиническую практику терапевта данных рекомендаций позволит унифицировать подходы к ведению пациентов с ХОБЛ и сердечной недостаточностью и помочь врачам в принятии ежедневных практических решений.

Рекомендации разработаны с учетом научных и медицинских данных, доступных на момент их написания

При подготовке настоящих рекомендаций были использованы рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC), Европейского респираторного общества (ERS), Российского респираторного общества (РРО), Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российское кардиологическое общество (РКО).

2.ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОГНОЗ

2.1 Определение, эпидемиология и прогноз ХСН

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы или под влиянием других этиологических причин происходит нарушение способности сердца к наполнению или опорожнению, сопровождающееся дисбалансом нейрогуморальных систем (РААС, симпато-адреналовой системы, системы натрийуретических пептидов, кинин-калликреиновой системы) с развитием вазоконстрикции и задержкой жидкости, что приводит к дальнейшему нарушению функции сердца (ремоделированию) и других органов-мишеней (пролиферации), а также к несоответствию между обеспечением органов и тканей организма кровью и кислородом с их метаболическими потребностями [1].

Приблизительно 1-2% взрослой популяции в развитых странах имеют СН, с преобладанием риска >10% среди пациентов в возрасте старше 70 лет [2-5]. Риск возникновения СН в возрасте 55 лет составляет 33% для мужчин и 28% для женщин [6]. Распространенность ХСН в различных регионах Российской Федерации варьирует в пределах 7–10 % [1,7-12]. За 16 лет число пациентов с ХСН увеличилось в 2 раза (с 7,18 до 14,92 млн.), а пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК – в 3,4 раза (с 1,76 до 6 млн. человек) [1]. Больные ХСН стали достоверно старше: их средний возраст увеличился с 64,0±11,9 лет (1998 г.) до 69,9±12,2 лет (2014 г.) [13].

Использование современных диагностических и терапевтических стратегий, четких алгоритм ведения пациентов с ХСН за последние 30 лет позволило увеличить выживаемость пациентов и уменьшить частоту госпитализаций больных с сердечной недостаточностью (СН) со сниженной фракцией выброса (ФВ). Данные последних исследований ESC демонстрируют, что уровень смертности от всех причин для госпитализированных и амбулаторных пациентов с СН составляет 17% и 7%, соответственно, а частота госпитализаций - 44% и 32% [14]. Большинство летальных исходов у больных СН (как госпитализированных, так и амбулаторных) происходят по сердечно-сосудистым причинам, главным образом вследствие внезапной сердечной смерти (ВСС) и ухудшения течения СН. Принципиальной особенностью является тот факт, что уровень госпитализации по сердечно-сосудистым причинам не менялся с 2000 по 2010 годы, в то время как по другим причинам увеличивался [15]. Именно поэтому особую актуальность приобретает разработка терапевтических стратегий ведения коморбидной патологии при ХСН.

2.2.ХОБЛ – состояние высокого сердечно-сосудистого риска

Согласно современным представлениям ХОБЛ является хроническим гетерогенным заболеванием, которое можно предотвратить и лечить. Оно характеризуется персистирующими респираторными симптомами и ограничением проведения воздушного потока, связанными с развитием аномалий структуры дыхательных путей и/или альвеол из-за значительного воздействия токсических частиц или газов. Такое хроническое воспаление может вызывать деструкцию паренхимы (ведущую к развитию эмфиземы) и нарушает нормальные восстановительные и защитные механизмы, препятствующие фиброзу мелких бронхов [16].

Распространенность ХОБЛ во взрослой популяции составляет в среднем 10-12%. В 2014 году у приблизительно 15 миллионов американцев была диагностирована ХОБЛ. Заболеваемость увеличивается с возрастом от 2,6% в возрастной группе 18-34 до 12,5 % у 75-летней популяции. Показано, что более 50 % взрослого населения имеют легочную дисфункцию и игнорируют это заболевание, поэтому распространенность ХОБЛ может быть больше заявленной [17]. В настоящее время наблюдается значительный рост заболеваемости и смертности от ХОБЛ в мире [18]. Анализ смертности от 235 причин среди 20 возрастных групп населения земного шара в 1990 г. и 2010 г., опубликованный в декабре 2012 г. в журнале «Lancet», демонстрирует, что ХОБЛ поднялась с 4-го на 3-е место в списке причин смерти в мире [19].

По данным эпидемиологических исследований установлено, что прогрессирующее снижение функции легких является столь же сильным предиктором сердечно-сосудистой летальности, как и основные кардиоваскулярные факторы риска. В исследование The Lung Health Study было включено 5887 курильщиков, в возрасте 35 - 60 лет с умеренной степенью бронхиальной обструкции. Для каждого из них 10%-ное уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) увеличивало общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую – на 28%, риск развития ИБС – на 20% [20]. Риск развития ССЗ у больных ХОБЛ в 2-3 раза выше, чем у людей, не страдающих ХОБЛ [21,22].

Результаты Роттердамского исследования (the Rotterdam study), в которое вошло 14926 человек (из них 1615 больных ХОБЛ) показали, что наличие ХОБЛ повышает риск внезапной сердечной смерти. Особенно высокий риск внезапной сердечной смерти имеют больные с частыми обострениями ХОБЛ [23].

Таким образом, ХОБЛ в настоящее время признается независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

2.3 ХОБЛ и ХСН – двунаправленная связь. Эпидемиология и прогноз

ХОБЛ и ХСН имеют общие предсуществующие факторы риска, особенно длительную историю курения, возраст, патофизиологические механизмы («кардиопульмональный континуум» и системное воспаление, активация нейрогуморальных систем) и часто сосуществуют.

Данные о распространенности ХОБЛ у пациентов с ХСН варьируют от 10% до 50% и цифры выше у пациентов с сохраненной фракцией выброса ЛЖ, чем со сниженной ФВ [24]. Пациенты с сохраненной ФВ старше, чаще женщины и имеют больше коморбидных состояний. Кроме того, существует точка зрения, что многие пациенты с так называемой СН с сохраненной ФВ левого желудочка (ЛЖ) ошибочно диагностированы и многие имеют одышку из-за ХОБЛ [25]. Эксперты признают необходимость дальнейших исследований в этой области.

Пациенты с ХОБЛ имеют высокий риск развития ХСН [26] и ХОБЛ увеличивает смертность у пациентов с ХСН, более значительно в группе СН с сохраненной ФВ в сравнении с СН со сниженной ФВ [27-29]. Распространенность ХСН среди пациентов ХОБЛ составляет в среднем 10-20%, хотя некоторые исследования показывают более высокий процент – 50% [30-32]. Этот диссонанс вероятнее всего означает, что большая пропорция пациентов, включенных в COPD регистры, может иметь недиагностированную ХСН и это может частично объяснить почему значительная часть пациентов с ХОБЛ не получает кардиотропную терапию, но умирает от сердечно-сосудистых причин вместо прогрессирования респираторных заболеваний [33-35].

Сердечно-сосудистые события одни из основных, если не самые главные причины для госпитализации больных ХОБЛ [36]. Исследования по аутопсиям показали, что около 60% пациентов поступили и умерли от тяжелой ХОБЛ, из них скончались от сердечной недостаточности (37%) или легочного эмболизма (21%), остальные 28% умерли от пневмонии, но только 15% умерли вследствие прогрессирования ХОБЛ [37]. По результатам 12-летнего наблюдения G.Testa et al. (2016) смертность среди пациентов с диагнозом ХСН составила 68,6%, ХОБЛ – 56,9%, при сочетании ХОБЛ и ХСН – 86,2% [38].

В многоцентровом итальянском исследовании (частота сочетания ХСН и ХОБЛ в респираторных и кардиологических амбулаторных центрах – SUSPURIUM) распространенность ХСН среди пациентов с первичным диагнозом ХОБЛ составила 11,9%, распространенность ХОБЛ у пациентов с ХСН составила 31,5%. Пациенты с ХОБЛ и ХСН имели статистически значимо выше частоту АГ, были физически неактивны и имели более тяжелую ХОБЛ (3 и более), были старше, чаще курили, более высокий функциональный класс ХСН [39].

В недавно опубликованном обсервационном исследовании распространенности некардиальной коморбидности у пациентов с сохраненной и сниженной ФВЛЖ показано, что в среднем 24% с ХСН имеют ХОБЛ без статистически значимой разницы между клиническими вариантами СН, также отмечено значительное ухудшение прогноза у коморбинных пациентов [40]. Высокий процент диагностики ХОБЛ у пациентов ХСН исследователи частично объясняют гипердиагностикой из-за пограничных или незначительно сниженных показателей спирометрии у пациентов с ХСН со сниженной ФВ.

Таким образом, результаты различных исследований продемонстрировали двунаправленный характер взаимосвязи ХОБЛ и ХСН. С одной стороны, ХСН ухудшает прогноз и увеличивает частоту госпитализаций у больных ХОБЛ. С другой стороны, отмечается увеличение распространенности ХСН и сердечно-сосудистых осложнений по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ. Не вызывает сомнений наличие тесных патогенетических взаимосвязей этих двух патологий, требующих детального изучения.

Ключевые положения. Блок 1.

Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечная недостаточность.

Эпидемиология, факторы риска, прогноз

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• <i>Сочетание ХОБЛ и ХСН является частой клинической ситуацией в терапевтической практике. Частота ХСН при ХОБЛ по данным различных исследований составляет 10-20%. Частота ХОБЛ при ХСН варьирует от 10% до 50%.</i> |
| <ul style="list-style-type: none">• <i>ХОБЛ и ХСН имеют общие факторы риска.</i> |
| <ul style="list-style-type: none">• <i>ХОБЛ и ХСН имеют двунаправленный характер взаимодействий. ХСН ухудшает прогноз, частоту госпитализаций больных ХОБЛ, по мере нарастания степени тяжести ХОБЛ увеличивается распространенность и степень тяжести ХСН.</i> |
| <ul style="list-style-type: none">• <i>Хроническая обструктивная болезнь легких – независимый фактор сердечно-сосудистого риска.</i> |

3. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ

3.1. Механизмы формирования сердечной недостаточности у больных ХОБЛ

3.1.1 Морфо-функциональные характеристики правых камер сердца

С момента первого описания легочной циркуляции в 16 веке, наши знания о комплексном взаимодействии между сердцем и легкими постоянно совершенствуются [41]. В настоящее время признается, что существуют нейрогуморальные, механические взаимодействия между этими двумя органами и различные механизмы, которые ведут к структурным и функциональным изменениям желудочков на фоне коморбидных респираторных заболеваний.

Термин «легочное сердце» вероятнее всего впервые предложен в 1931 году Paul D. White [42]. В 1962 году экспертный комитет Всемирной Организации здравоохранения сформулировал следующее определение: «гипертрофия правого желудочка (ПЖ) в результате болезней, поражающих функцию и/или структуру легких, за исключением легочного повреждения в результате первичного заболевания левых камер сердца» [43]. В дальнейшем легочная гипертензия (ЛГ) была включена в это понятие как причина гипертрофии и дилатации ПЖ [43]. На самом деле в настоящее время точность этого термина вызывает сомнения. В недавнем исследовании в группе пациентов с ХОБЛ, обследованной с помощью ЭХОКГ и катетеризации правых камер сердца, показано наличие гипертрофии и дилатации ПЖ в отсутствие легочной гипертензии [44,45].

Основным патогенетическим механизмом легочного сосудистого повреждения и формирования ЛГ традиционно считалась гипоксия. Обсуждаются два механизма влияния гипоксии: легочная вазоконстрикция в результате острой гипоксемии и сосудистые структурные изменения легочного сосудистого русла (ремоделирование) на фоне хронической гипоксемии [46]. Опосредованно гипоксемия может быть связана с увеличением легочного сосудистого сопротивления через индукцию полицитемии и выделение провоспалительных медиаторов. [47,48]. Альвеолярная гипоксемия и легочная вазоконстрикция может приводить к ремоделированию легочного сосудистого русла посредством следующих механизмов: переключение кровотока из областей региональной альвеолярной гипоксемией к зонам с лучшей вентиляцией; гипертрофия меди легочных артерий; пролиферация сосудистых гладкомышечных клеток в сосудах не мышечного типа легочной гемодинамики [49]. Когда значительная часть легких вовлекается в этот процесс, развивается легочная гипертензия с увеличением нагрузки на ПЖ, что приводит к его дилатации и гипертрофии и правожелудочковой сердечной недостаточности [50,51].

Механические факторы такие как потеря сосудистого ложа у пациентов с эмфиземой, тромбозами и гиперинфляцией также связаны с увеличением давления в легочной артерии [52,53]. Показана корреляционная связь между параметрами легочной функции (показатели обструкции) и функциональными характеристиками ПЖ [54].

Несмотря на доказательства взаимосвязи между гипоксемией/тяжелой ХОБЛ и ЛГ/дисфункцией ПЖ, недавние исследования показали наличия нарушения анатомии и функции ПЖ у пациентов без гипоксемии и легочной гипертензии, даже при ХОБЛ средней степени тяжести [55-57]. Эти данные подтверждают предположение, что легочное сердце - это континуум болезней правого сердца, который стартует гораздо раньше, чем дебютирует легочная гипертензия в покое. Небольшое изменения среднего давления в ЛА даже в пределах нормальных значений, так же как перемежающиеся изменения во время сна и физической нагрузки играют важную роль в адаптивном увеличении толщины стенки ПЖ, дилатации и функциональном повреждении [58-60]. Несколько исследований также подтверждают клиническое значение диастолической дисфункции ПЖ у пациентов с ХОБЛ [61].

3.1.2. Современные представления о патогенезе СН у больных ХОБЛ

В литературе в качестве предикторов развития ХСН у больных ХОБЛ ранее обсуждались только изменения морфо-функциональных характеристики правых камер сердца по мере прогрессирования поражения которых в результате межжелудочковых взаимодействий происходит ремоделирование левого предсердия (ЛП) и левого желудочка (ЛЖ) [62-65]. В последнее время происходит пересмотр представлений о механизмах миокардиального повреждения и ремоделирования при ХОБЛ [66,67]. Показаны прямые механизмы влияния ХОБЛ на миокард в том числе ЛЖ при отсутствии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, АГ, сахарного диабета и других факторов) [68-71].

Ассоциация между ХОБЛ и ХСН является более комплексной с вовлечением множества факторов: механических и функциональных (снижение ОФВ1, эмфизема, гиперинфляция) [72-73], биологических (гипоксемия, воспаление, окислительный стресс, сосудистая жесткость, атерогенез) [74-76], нейрогуморальных (активация САС и РААС)[77] и генетических (полиморфизм металлопротеиназ, укорочение теломер) [78,79].

Физиологический стресс, гипоксия. Пациенты с ХОБЛ имеют постоянную (хроническая дыхательная недостаточность) или интермиттирующую (физическая нагрузка, обострения, период сна) гипоксию. Гипоксия может приводить к нарушению расслабления и контрактильности из-за изменений метаболизма кардиомиоцитов [80]. Одним из основных

факторов нарушения расслабления и формирования диастолической дисфункции является нарушение транспорта внутриклеточного кальция в кардиомиоцитах на фоне гипоксии (перегрузка кальцием). Гипоксия также может быть вовлечена в патогенез атеросклероза посредством разнообразных механизмов, включая системное и сосудистое воспаление, повышение С-реактивного белка, оксидативный стресс [81,82]. Ускорение процессов атерогенеза с ранним развитием ИБС, которое показана в многочисленных исследованиях у больных ХОБЛ также вносит свой вклад в формирование СН. Кроме того, гипоксия может индуцировать гемодинамический стресс из-за увеличения ЧСС в результате активации САС [83,84]. И наконец, гипоксия вовлечена в ремоделирование легочных сосудов с формированием легочной гипертензии и поражением правых камер сердца, что негативно влияет на наполнение ЛЖ в результате межжелудочковых взаимодействий. Активация нейро-гуморальных систем (САС и РААС) на фоне гипоксии так же приводит к прямым ремоделирующим эффектам с формированием гипертрофии, фиброза и функциональным изменениям.

Межжелудочковые взаимодействия. Межжелудочковые взаимодействия описываются как феномен, при котором повышение давление в ПЖ и увеличение его объема приводят к движению межжелудочковой перегородки (МЖП) в сторону ЛЖ с изменением его геометрии (“D-shape”). Дилатация ПЖ также увеличивает констриктивный эффект перикарда. Эти механизмы приводят к уменьшению растяжимости и наполнения ЛЖ и объясняют почему наблюдается сохраненная фракция ЛЖ несмотря на субоптимальное наполнение [85].

Нейро-гуморальная активация. При обоих заболеваниях наблюдается активация системы РААС [86,87]. Важно, что активация РААС происходит не только в системной циркуляции, но и на тканевом уровне, особенно в легких [88,89]. Ангиотензин II является потенциальным бронхиальным констриктором и обладает митогенным эффектом на легочные фибробласты. Кроме того, он может потенцировать апоптоз легочных эпителиальных клеток [90]. Также увеличение уровня ангиотензина II в легких может быть связано с уменьшением альвеолярного газообмена, увеличением легочного воспаления и легочной вазоконстрикции [91-93].

Другой не вызывающий сомнений механизм прогрессирования сердечной недостаточности это симпатическая гиперактивация. Это приводит к down-регуляции и редукции плотности β_1 -адренорецепторов в миокарде [94]. Активация САС также приводит к увеличению ЧСС с коротким периодом увеличения контрактильность и вазоконстрикцией посредством активации РААС. Кроме того, это ведет к кардиотоксическим эффектам с

индукцией апоптоза кардиомиоцитов и фокальных некрозам миокарда и развитием гипертрофии и дисфункции ЛЖ [95].

Таким образом, на фоне гипоксии, воспаления, оксидативного стресса, активации нейрогуморальных систем (РААС и САС) осуществляются прямые и опосредованные цитотоксические эффекты: повреждение кардиомиоцитов, апоптоз, ишемия в результате микрососудистой дисфункции, нарушение транспорта внутриклеточного кальция, что в результате приводит к структурно-функциональному (гипертрофия, диастолическая и систолическая дисфункция, фиброз) и электрическому (фибрилляция предсердий, желудочковые нарушения ритма) ремоделированию правого и левого желудочков с формированием симптомокомплекса СН (рис. 1).



Рис.1. Влияние гипоксии на миокардиальное повреждение у больных ХОБЛ

Также на поздних стадиях прогрессии обоих заболеваний существуют другие важные общие патогенетические механизмы. Оба заболевания имеют сходных тип метаболических

расстройств - клеточные переключение с метаболизма глюкозы на липиды, приводящее к генерализованной мышечной дисфункцией с развитием истощения и кахексии в конечных стадиях обоих заболеваний [97-99].

3.1.3. Влияние гиперинфляции и эмфиземы на левый и правый желудочки

Благодаря современным возможностям и широкому использованию различных методов визуализации, влияние эмфиземы и гиперинфляции на функцию ЛЖ с настоящее время исследовано в деталях.

Более 10 лет назад в работах Jörgensen К. показано, что гиперинфляция и высокое внутреннее положительным давлением в конце выдоха приводят к уменьшению интраторакального объема крови и преднагрузки желудочков в результате «типоводемической диастолы». Jörgensen К. и соавт. продемонстрировали значимое снижение конечно-диастолического объема (КДО) ПЖ и ЛЖ, сердечного индекса (СИ) и ударного объема (УО) у пациентов с тяжелой эмфиземой по сравнению с группой здоровых лиц и увеличение данных параметров после проведения хирургической редукции объема лёгких [100,101].

Роль лёгочной гиперинфляции и эмфиземы в нарушениях внутрисердечной гемодинамики изучена в эхокардиографическом исследовании, проведённом Watz Н. и соавт. у 138 больных стабильной ХОБЛ различной степени тяжести без сопутствующей кардиоваскулярной патологии. Авторами оценены взаимосвязи между показателями, характеризующими бронхиальную обструкцию, диффузионную способность лёгких, статическую гиперинфляцию и размерами камер сердца [102]. В качестве характеристики статической гиперинфляции лёгких использовалось отношение ёмкости вдоха (Евд) к общей ёмкости лёгких (ОЕЛ) – $Евд/ОЕЛ \leq 0,25$. Исследователи установили тесную корреляционную связь Евд/ОЕЛ с конечно-диастолическим размером ЛЖ ($r=0,56$; $p<0.001$) и диаметром ПЖ ($r=0,36$; $p<0.001$). Больные ХОБЛ с величиной Евд/ОЕЛ $<0,25$ имели не только значимое нарушение диастолического наполнения ЛЖ, но и снижение индекса функции миокарда ПЖ (индекса Тея) по сравнению с пациентами с Евд/ОЕЛ $>0,25$. На основании проведённого многофакторного линейного регрессионного анализа показатель Евд/ОЕЛ был признан независимым предиктором развития диастолической дисфункции ЛЖ и нарушения глобальной функции ПЖ у больных ХОБЛ.

В других работах также показано влияние гиперинфляции на диастолическую функцию ЛЖ [103]. ХОБЛ влияет на конечно-систолическое и конечно-диастолическое напряжение стенки ЛЖ (по данным МРТ), что способствует увеличению ММЛЖ и диастолической

дисфункции ЛЖ, ведущую роль в патогенезе играет гиперинфляция [104]. Основным механизмом диастолической дисфункции ЛЖ у больных ХОБЛ с выраженной гиперинфляцией, является снижение преднагрузки [105,106].

Известно, что не только статическая гиперинфляция лёгких оказывает негативное воздействие на функцию сердечно-сосудистой системы. В ряде исследований доказано, что динамическая гиперинфляция у больных ХОБЛ, которая развивается во время физической нагрузки, является главной причиной снижения её переносимости, развития одышки и ухудшения функции миокарда ЛЖ [107-109]. Установлено, что нарастание степени динамической гиперинфляции при проведении кардиопульмонального нагрузочного теста сопровождается не только возрастанием уровня потребления кислорода, но и увеличением двойного произведения (произведение величин систолического артериального давления и ЧСС) [26Ли]. Данный параметр коррелирует с миокардиальным потреблением кислорода, т.к. отражает степень напряжения стенки ЛЖ, его контрактильную способность и уровень ЧСС. Доказано, что уменьшение степени динамической гиперинфляции вследствие хирургической редукции объёма лёгких у больных с тяжёлой эмфиземой, как и проведение лёгочной реабилитации, сопровождается значительным улучшением гемодинамических показателей во время проведения кардиопульмонального нагрузочного теста [110].

В научной работе Вагг R.G. и соавт. проведена комплексная оценка внутрисердечной гемодинамики и количественной распространённости эмфиземы с применением магнитно-резонансной томографии сердца и компьютерной томографии лёгких у 2816 участников обсервационного исследования MESA-Lung Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Lung Study), которые не имели клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний [111]. Исследователями установлена обратная линейная зависимость между степенью эмфиземы лёгких и величинами КДО, УО и сердечного выброса ЛЖ у больных ХОБЛ с сохранённой фракцией выброса ЛЖ.

В двух подисследованиях MESA определялась прямая связь между гиперинфляцией и массой миокарда ЛЖ (МРТ) и обратная – между степенью эмфиземы и площадью поперечного сечения просвета лёгочных вен, которая была меньше по сравнению с контрольными значениями ($p=0,006$). Регрессионная модель учитывала влияние пола, возраста, массы, АД и другие сердечно-сосудистые факторы риска. Уменьшение диаметра лёгочных вен на фоне эмфиземы отражает ремоделирование лёгочного кровотока, обусловленного деструкцией лёгочной паренхимы, гипоксической вазоконстрикцией, перераспределением кровотока в периферийные участки из-за чрезмерного повышения внутреннего положительного давления в

конце выдоха. Эмфизема, гиперинфляция вызывает механическую компрессию камер сердца, повышает ригидность миокарда. Перечисленные изменения нарушают диастолическое наполнение ЛЖ [112,113].

Впервые в работе Smith В.М. и соавт. установлена прямая взаимосвязь между величиной остаточного объема лёгких (ООЛ) как характеристики гиперинфляции и возрастом ММЛЖ, независимо от уровня АД и других факторов сердечно-сосудистого риска у больных ХОБЛ лёгкой и умеренной степени тяжести [114]. Одним из потенциальных механизмов развития гипертрофии миокарда ЛЖ, по мнению авторов, может быть нарушение механики дыхания. Чрезмерное повышение отрицательного внутриплеврального давления во время вдоха в условиях гиперинфляции сопровождается возрастанием напряжения стенки левого желудочка, которое в перспективе может приводить к увеличению его массы.



Рис.2. Влияние гиперинфляции и эмфиземы на левый желудочек

(адаптировано из - Современные аспекты ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких /В.В.Ли, Н.Ю.Тимофеева, В.С.Задонченко// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018.)

Таким образом, современные научные данные наглядно демонстрируют значимое влияние ключевых патофизиологических параметров ХОБЛ, таких как эмфизема и лёгочная гиперинфляция, на геометрические характеристики и параметры диастолической функции ЛЖ у больных ХОБЛ, не имеющих сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и хронического лёгочного сердца (рис.2) [115].

3.1.4. Морфо-функциональные изменения левого желудочка при ХОБЛ

Многочисленные работы подтверждают ранее вовлечение в патологический процесс ЛЖ (гипертрофия, систолическая и диастолическая дисфункция) даже при среднетяжелой ХОБЛ без значимого поражения правых камер сердца и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, изменения параметров ЛЖ зависят от степени тяжести ХОБЛ [116-119].

При ХОБЛ часто формируется клинический вариант СН с сохраненной ФВЛЖ [120]. По данным исследования Marcus et al. (2016) клинический вариант ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ встречается в среднем у 19% пациентов с ХОБЛ, поступивших в клинику с обострением ХОБЛ или с впервые диагностированным заболеванием. Пациенты с диагностированной ХСН были старше, имели большую ММЛЖ, размер ЛП и соотношение V_e/V_a . [122]. Кроме другие многочисленные коморбидные состояния при ХОБЛ (ожирение, диабет, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, ИБС) являются доказанными факторами риска развития ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ. По данным крупного перекрестного исследования в среднем 1/5 пациентов с ХОБЛ имеет СН и половина из них ХСН с сохраненной ФВЛЖ [123]. Различная частота ХСН с сохраненной фракцией выброса связана с отличиями в когортах включенных пациентов и используемыми диагностическими алгоритмами.

Анализ крупной национальной когорты пациентов с ХСН (США, 2843 пациентов) показал, что пациенты с ХСН с сохраненной ФВЛЖ имеют более высокую частоты некардиальных коморбидных заболеваний, одно их первых мест среди которых занимает ХОБЛ [124].

Диастолическая дисфункция ЛЖ ассоциирована не только со степенью тяжести ХОБЛ, но и с высоким уровнем провоспалительных маркеров (СРБ, матриксная металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор тканевой металлопротеиназа-1, интерлейкин-6) [125,126]

Другим патогенетическим механизмом развития гипертрофии миокарда ЛЖ может являться изменённая сосудистая жёсткость у больных ХОБЛ. В последнее десятилетие получены данные о повышении жёсткости сосудистой стенки, наличии взаимосвязей между

скоростью распространения пульсовой волны в аорте и степенью снижения объёма форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), тяжестью эмфиземы у больных ХОБЛ при отсутствии каких-либо признаков сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития [127]. В свою очередь увеличение скорости пульсовой волны в аорте нарушает диастолическую функцию ЛЖ, способствует развитию фиброза миокарда [128].

Основные патогенетические механизмы формирования СН у больных ХОБЛ представлены на рисунке 3.

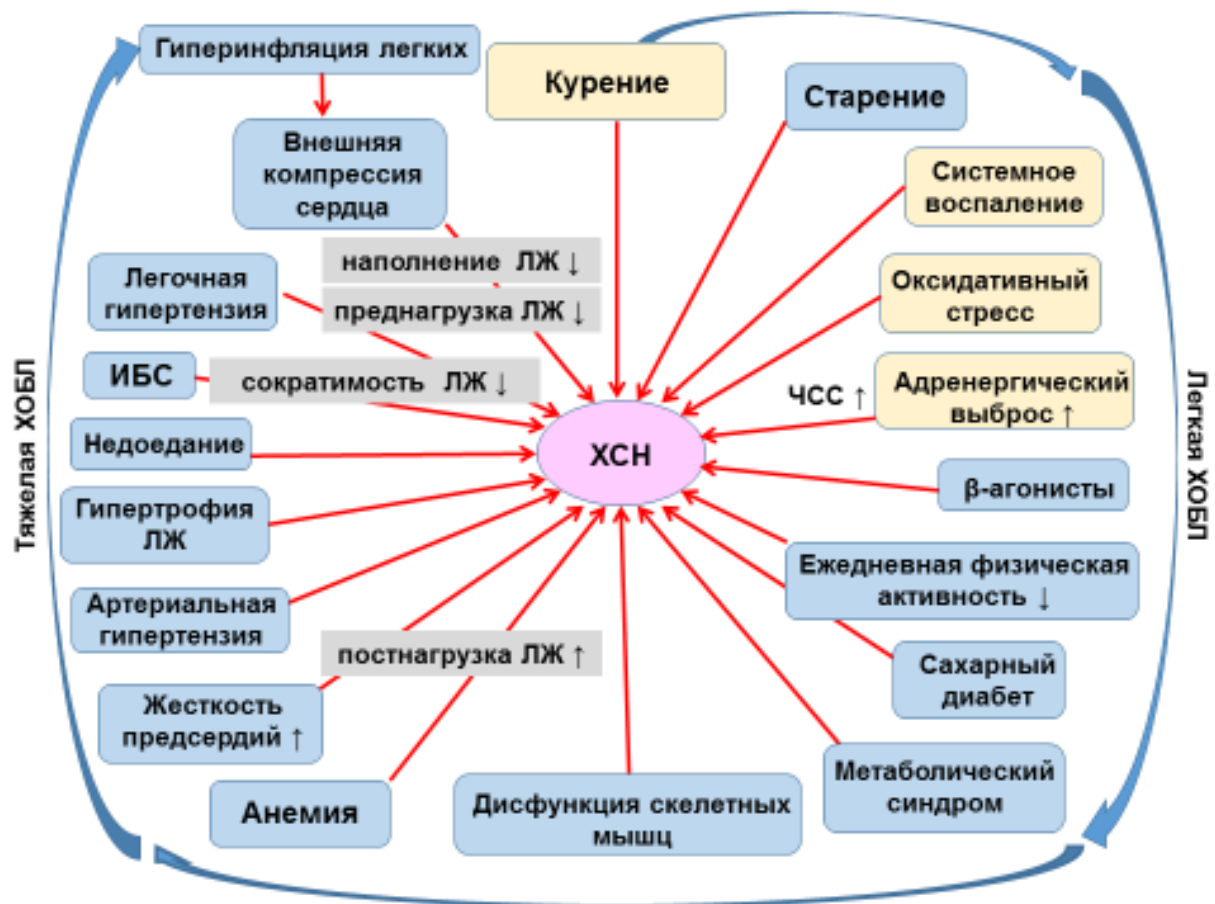


Рис.3. Основные патогенетические механизмы формирования СН у больных ХОБЛ (адаптировано из – Katsuya Onishi / Total management of obstructive pulmonary disease (COPD) as independent risk factor for cardiovascular disease.// ELSEVIER Journal of cardiology/ - 2017)

3.2.Респираторные эффекты СН

Сердечная недостаточность - это синдром со значимым влиянием на легочные функции. Один из наиболее важных легочных эффектов ХСН это периоды увеличения давления заклинивания легочных капилляров (давление заклинивания легочной артерии) и застоя в малом круге с интерстициальным и перибронхиальным отеком. Это состояние способствует

уменьшению диффузионной способности и индукции ремоделирования легочного сосудистого русла в отдаленном периоде приводя к гипертрофии стенки артериол [129,130]. Также увеличение давления в легочной артерии может быть причиной вторичной левожелудочковой недостаточности. [131]. Кардиомегалия, гидроторакс и гидроперикард также могут ограничивать внутригрудной объем и нарушать функцию легких и уменьшать легочные объемы [132].

При стабильной СН легочные функциональные тесты выявляют в основном рестриктивные изменения (пропорционально редукации легочных объемов). Снижение около 20% ОФВ₁ и ФЖЕЛ с коррекцией по возрасту, полу ожидаемо ввиду СН [133]. К счастью ОФВ₁ и ФЖЕЛ изменяются почти в одинаковой степени, по крайней мере, у стабильных пациентов, у которых нет задержки жидкости. Поэтому отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (оба снижаются около 20%) меняется незначительно при сердечной недостаточности, когда спирометрия проводится в стабильной фазе болезни [133].

Острая декомпенсация или более тяжелая ХСН может приводить к бронхиальной обструкции (сердечная астма) со свистящим дыханием, удлиненным выдохом при физикальном обследовании, часто трудно отличимым от дыхательных шумов при истинной ХОБЛ [134,135]. У пациентов с стабильной ХСН со сниженной фракцией выброса внутривенное введение 1 литра физиологического раствора значительно снижает ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ но не ФЖЭЛ. В этом же исследовании показано отсутствие изменения этих показателей при введении такого же количества раствора контрольной группе здоровых [136]. При декомпенсации и тяжелой ХСН отек и застой в легких могут провоцировать бронхиальную гиперреактивность и механическую обструкцию бронхоиол посредством увеличения интерстициального давления жидкости, что отражается на ХОБЛ-подобных (обструктивных) изменениях при функциональных легочных тестах [137-141]. После компенсации ХСН вентиляционные показатели могут улучшаться и даже нормализоваться [142-144]. Таким образом, обструкция из-за задержки жидкости и бронхиальной гиперреактивности может приводить к снижению ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 0,7 у пациентов с ХСН даже в отсутствии истинной ХОБЛ [137], что безусловно требует взвешенного подхода к диагностике ХОБЛ на фоне СН.

Ключевые положения. Блок 2.

ХОБЛ и ХСН - патогенетические взаимосвязи

<ul style="list-style-type: none">• Установлены патогенетические механизмы формирования СН у больных ХОБЛ:<ol style="list-style-type: none">1. Развитие легочной гипертензии и морфо-функциональные изменения ПЖ и формирование ХЛС. Ведущие патогенетические механизмы: острая и хроническая гипоксемия (легочная вазоконстрикция, ремоделирование легочного сосудистого русла). Влияние на ЛЖ вторично в результате межжелудочковых взаимодействий.2. Патогенетические механизмы формирования сочетанного поражения ЛЖ и ПЖ: гипоксия, воспаление, оксидативный стресс, активация нейрогуморальных систем (САС, РААС) с прямым цитотоксическим воздействием на кардиомиоциты (апоптоз, ишемия, перегрузка кальцием, структурное и электрическое ремоделирование).3. Влияние гиперинфляции и эмфиземы на ПЖ и ЛЖ (уменьшение внутрисердечных объемов, гипертрофия, диастолическая дисфункция)
<ul style="list-style-type: none">• Показано преобладание среди пациентов с ХОБЛ клинического варианта сердечной недостаточности с сохраненной ФВ
<ul style="list-style-type: none">• Установлены патогенетические механизмы нарушения респираторных функций у больных ХСН - задержка жидкости, застой в малом круге кровообращения с интерстициальным и перибронхиальным отеком, которые приводят к:<ol style="list-style-type: none">1. Механическая обструкция бронхиол на фоне увеличения интерстициального давления (обструктивные изменения)2. Уменьшение легочных объемов (рестриктивные изменения)3. Повышение бронхиальной реактивности4. Уменьшение диффузионной способности легких

4. КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА ХОБЛ и ХСН

4.1 Клиническая симптоматика

ХОБЛ и СН имеют сходные симптомы и клинические признаки, которые могут маскировать респираторную или кардиальную симптоматику. Диагностика каждого из этих состояний в присутствии другого затруднена ввиду сходности клинической симптоматики. ХОБЛ маскирует систолическую и диастолическую ЛЖ дисфункцию и наоборот при первичном диагнозе СН симптомы ХОБЛ могут трактоваться как проявление сердечной недостаточности. Диспноэ - кардинальный симптом как сердечной недостаточности, так и ХОБЛ. К общим симптомам относятся: одышка в покое и при нагрузке; ночная одышка; плохая переносимость физической нагрузки; кашель; отеки нижних конечностей; усталость и быстрая утомляемость; свистящее дыхание; дискомфорт в груди; сердцебиение. Клинические признаки, определяемые при физикальном осмотре, также могут быть одинаковыми: хрипы в легких; симметричные отеки лодыжек; шумы в сердце; расширение яремных вен; смещение верхушечного толчка; тахикардия; увеличение печени. Хрипы при отеке легких могут быть не слышны из-за гиперинфляции при ХОБЛ.

Присутствие одной болезни может мешать правильной диагностике другого заболевания. Пациент с известной ХОБЛ и усилением одышки чаще трактуется как обострение ХОБЛ, чем декомпенсация ХСН или острая СН. У пациента с известной СН при усилении одышки при физической нагрузке или появлении в покое чаще диагностируется декомпенсация СН, чем предпринимаются попытки поиска другой причины. Кроме того, коморбидность ХОБЛ и ХСН может значительно влиять на терапевтические стратегии при обоих состояниях и усугублять исходы.

В многочисленных исследованиях показана гиподиагностика СН и ХОБЛ на фоне друг друга. В хорошо спланированном исследовании у пациентов с диагнозом ХОБЛ или ХСН, поставленным в соответствии с современными рекомендациями диагнозом, проводился анализ клинической симптоматики и дополнительное, с соблюдением всех стандартов обследование (спирометрия для пациентов с ХСН и эхокардиография, уровень, BNP у пациентов с ХОБЛ). В результате признаки ХСН с систолической дисфункцией ЛЖ и увеличением BNP были обнаружены у 17% пациентов с ХОБЛ. Бронхиальная обструкция соответствующая критериям ХОБЛ у 37,3% пациентов с ХСН [145].

Ключевые положения. Блок 3.

Особенности клиники и диагностики при ХОБЛ и СН

- *ХОБЛ и СН имеют сходные симптомы и клинические признаки, которые могут маскировать респираторную или кардиальную симптоматику:*
 1. *Общие симптомы: одышка в покое и при нагрузке; ночная одышка; плохая переносимость физической нагрузки; кашель; отеки нижних конечностей; усталость и быстрая утомляемость; свистящее дыхание; дискомфорт в груди; сердцебиение*
 2. *Общие клинические признаки: хрипы в легких; симметричные отеки лодыжек; шумы в сердце; расширение яремных вен; смещение верхушечного толчка; тахикардия; увеличение печени.*
- *Присутствие одной болезни может мешать правильной диагностике другого заболевания. В многочисленных исследованиях показана гиподиагностика СН на фоне ХОБЛ и наоборот, что может влиять на терапевтические стратегии и прогноз.*

4.2. Диагностика СН на фоне ХОБЛ

До конца 20 века считалось, что ХСН редко диагностируется при ХОБЛ, чаще встречается ПЖ недостаточность (хроническое легочное сердце) у пациентов с длительно текущей, тяжелой ХОБЛ. В 2003 году McCullough et al. показали, что 21% пациентов с ХОБЛ и астмой поступившие в отделение интенсивной терапии с усугублением одышки имеют ранее недиагностированную левожелудочковую недостаточность [146]. Подобные результаты были опубликованы в 2005 году и у пожилых пациентов с ХОБЛ диагностированной врачами общей практики [147]. В настоящее время не вызывает сомнения, что частота выявления ХСН на фоне ХОБЛ далека от реальной, имеет место гиподиагностика, что влияет на тактику ведения и прогноз.

Диагностика ХСН у пациентов с ХОБЛ проводится согласно существующим рекомендациям [1,2]. Алгоритм диагностики СН в неострой ситуации следующий: рекомендовано начинать с анализа клиничко-anamнестических данных и ЭКГ покоя, при наличии подозрений на СН далее следует скрининг натрийуретических пептидов для выявления группы пациентов, которые нуждаются в ЭХОКГ (исследование назначается при повышении NP выше порога исключения или при невозможности определить NP) (Приложение 1). В европейских рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 года впервые были выделены клинические варианты СН в зависимости от ФВЛЖ и даны рекомендации по диагностике (Приложение 2). Выделение клинического варианта ХСН с промежуточной и сохраненной ФВЛЖ значительно повышает распространенность и вероятность выявления СН у больных ХОБЛ ввиду наличия общих факторов риска,

клинических признаков патофизиологических путей миокардиального и легочного повреждения при данной коморбидности.

Однако нужно принимать во внимание ряд особенностей, касающихся интерпретации данных дополнительных методов исследования при СН, способность ХОБЛ влиять на результаты лабораторно-инструментальных тестов.

ЭКГ. Отсутствие отклонений на ЭКГ покоя с высокой степенью вероятности исключают наличие систолической сердечной недостаточности при рутинной диагностике СН. Однако при ХОБЛ ЭКГ может иметь неспецифические отклонения, не позволяющие подтвердить/исключить ХСН (отклонение электрической оси сердца вправо, блокада ПНПГ, R-pulmonale, гипертрофия ПЖ, маскирующая гипертрофию ЛЖ). На фоне гипоксемии при ХОБЛ характерны изменения конечной части желудочкового комплекса (инверсия Т, депрессия S-T), которые также носят неспецифический характер [С35]. На ЭКГ могут фиксироваться различного рода смешанные изменения: r-pulmonale и отклонение электрической оси сердца влево; r-pulmonale и БЛНПГ и т.д. которые заставляют задуматься о коморбидной патологии, но не являются подтверждением диагноза. Кроме того, ЭКГ не дает информацию о диастолической дисфункции ЛЖ[С35].

Рентгенография грудной клетки. Гиперинфляция может маскировать размеры сердца и ремоделирование легочных сосудов может затруднить визуализацию интерстициального отека трудной [148]. Гиперинфляция уменьшает кардиоторакальный индекс. Ремоделирование легочных сосудов и изменение альвеолярно-капиллярной мембраны фоне ХОБЛ защищает легкие от отека и маскирует рентгенологические признаки интерстициального отека легких. Ассиметричные, локальные и ретикулярные изменения являются общими как для СН, так и для ХОБЛ. Изменения сосудистого русла на фоне эмфиземы приводят к нарушению венозной циркуляции в верхних долях легких, что может имитировать СН [149-151]

Эмфизема из-за диффузной деструкции капиллярной сети может быть причиной атипичных изменений при отеке легких [152].

Натрийуретические пептиды. В соответствии с современными рекомендациями определение натрийуретических пептидов (NP) может быть использовано в качестве начального диагностического теста [1]. Повышение NP позволяет определить первоначальный диагноз и произвести селекцию пациентов для дальнейшего обследования. У пациентов с нормальными значениями NP вероятность СН низкая. Для пациентов в стабильном состоянии, вне обострения верхняя граница нормальных значений для BNP составляет 35 пг/мл и для NT-proBNP- 125 пг/мл. Уровень NTproBNP >125 пг/мл и/или BNP>35 пг/мл, в сочетании со структурной

патологией сердца (например увеличение ЛП) или диастолической дисфункцией означает диагноз СН с сохраненной фракцией выброса у пациентов с симптомами и клиническими признаками.

В острой ситуации максимально допустимые значения границ составляют 100 пг/мл и 300 пг/мл соответственно. Этот диагностический алгоритм применим как для пациентов с сердечной недостаточностью с низкой ФВ (СНнФВ) так и сердечной недостаточностью с сохраненной ФВ (СНсФВ), у пациентов с сохраненной ФВЛЖ значения ниже [153,154]. Позиция современных рекомендаций – определение NP необходимо не для подтверждения СН, а для исключения ее наличия. Среди факторов, ослабляющих диагностическую ценность NP – возраст фибрилляция предсердий, почечная недостаточность (повышение уровня NP), при ожирении уровни NP могут снижаться [155]

У пациентов с ХОБЛ плазменные натрийуретические пептиды – достоверные маркеры в диагностике СН со сниженной ФВЛЖ. Уровень BNP для исключения СНнФВ 100 пг/мл. Значения от 100 до 500 пг/мл могут быть при легочном сердце, умеренной ЛЖ дисфункции или при сочетании [156]. Уровень BNP>500 пг/мл у пациентов с ХОБЛ с клиникой обострения должен вызывать подозрение в отношении явной СН и является поводом для назначения активной терапии СН [157,158]. NT-proBNP<300 пг/мл исключает СНнФВ у пациентов ХОБЛ [159]. Значения NT-proBNP>450 пг/мл (для пациентов<50 лет) и NT-proBNP>900 пг/мл (у пациентов >50 лет) выявляют СНнФВ у пациентов с острым диспноэ [160].

В исследовании Rutten et al. среди 405 пациентов с ХОБЛ СН была диагностирована в 20,8% случаев. Повышение NT-proBNP имело высокую отрицательную предиктивную значимость для исключения СН в этой группе пациентов [161]. В исследовании McCullough et al. у пациентов, поступающих в отделения интенсивной терапии с диспноэ с диагнозом ХОБЛ/астма, средние значения получены BNP 587 пг/мл и 108,8 пг/мл для пациентов с и без СН соответственно. Пограничное значение BNP 100 пг/мл имело следующие статистические значения: чувствительность 93,1%, специфичность 77,3%, положительное предиктивное значение 51,9%, отрицательное предиктивное значение 97,7%, точность 80,6% [162]. Изменения ПЖ и легочная гипертензия могут способствовать повышению NTproBNP (и других маркеров) даже при отсутствии систолической дисфункции ЛЖ [163-165].

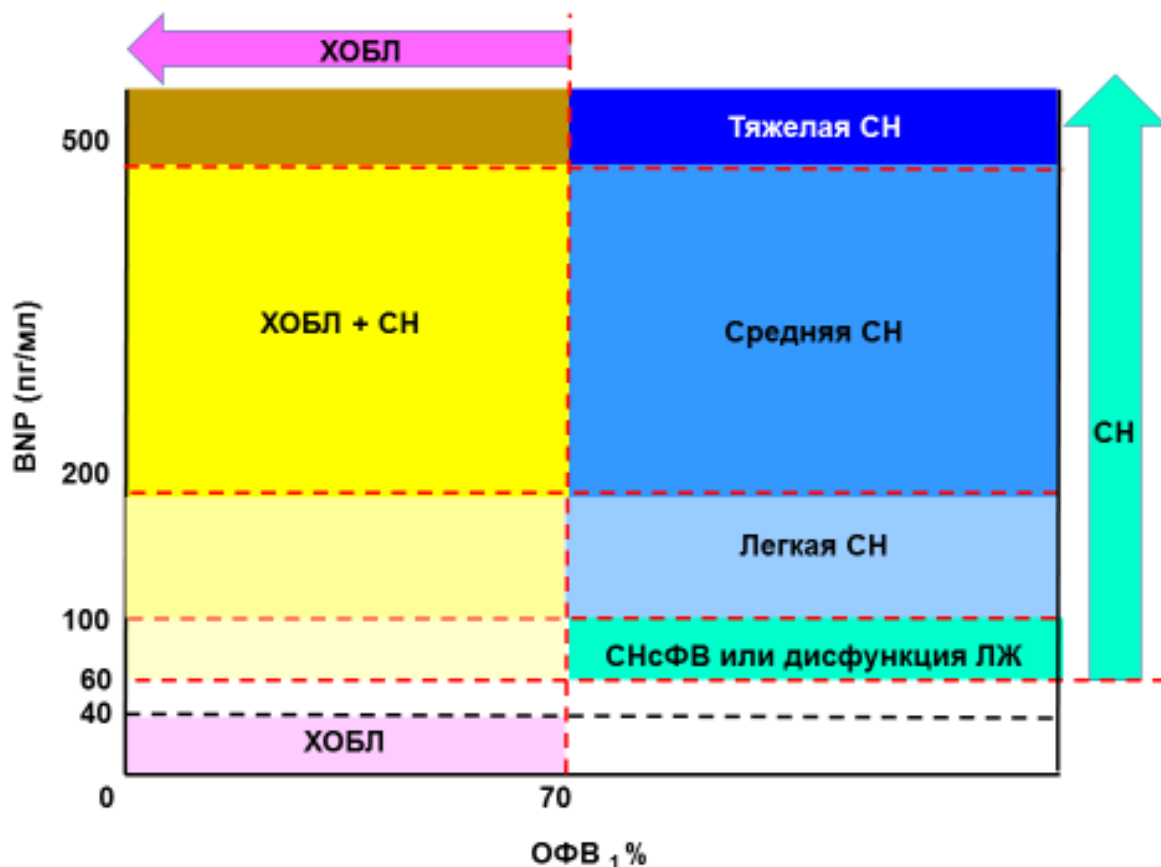


Рис.4. Дифференциальный диагноз сердечной недостаточности и ХОБЛ

(адаптировано из – Katsuya Onishi / Total management of obstructive pulmonary disease (COPD) as independent risk factor for cardiovascular disease.// ELSEVIER Journal of cardiology/ - 2017)

Однако в настоящее время не существует четких алгоритмов использования NP в группе ХОБЛ и ХСН. Показано тенденция к повышению у пожилых с АГ, при легочном сердце, фибрилляции предсердий, состояниях, которые часто ассоциированы с ХОБЛ [166]. Необходимо проведение дополнительных исследования для определения роли натрийуретических пептидов в диагностике и определении прогноза у пациентов ХОБЛ. Современные представления по использованию NP при дифференциальной диагностике ХОБЛ и СН представлены на рисунке 4.

ЭХО-кардиография. ЭХОКГ в настоящее время признается референсным тестом в диагностике СН. Правильность проведения и оценки параметров ЭХОКГ особенно важна для диагностики СН с сохраненной и промежуточной ФВЛЖ. В рутинной клинической практике должны исследоваться следующие параметры трансторакальной эхокардиография: размер ПЖ, размер ПП, среднее давление в легочной артерии, систолическая и диастолическая функция ЛЖ, размеры ЛЖ и ПП, показатели гипертрофии ЛЖ.

Технические сложности и ограничения при ХОБЛ: узкое акустическое окно, неадекватная визуализация в условиях гиперинфляции, эмфиземы, ожирения [167]. По данным исследований плохая визуализация при ХОБЛ наблюдается у 10,4% пациентов [168]. Эта пропорция увеличивается до 35% у пациентов среднетяжелой ХОБЛ и до 50% при тяжелой ХОБЛ [169]. Тем не менее выявленные изменения при ЭХОКГ часто ложатся в основы диагноза СН у пациентов с ХОБЛ в условиях малой диагностической значимости других критериев.

Магнито-резонансная томография. МРТ является референсным стандартом в оценке размеров полостей сердца и фракции выброса. Рекомендуется для оценки функции ЛЖ у пациентов СН в условиях плохой визуализации. Показатели МРТ сердца не меняются в условиях гиперинфляции и эмфиземы. МРТ позволяет точно изменить размеры правых камер сердца и систолическую функцию ПЖ. Сочетание измеренных с помощью МРТ ФВЛЖ, объемов ПП и ЛП и конечно-систолического размера ЛЖ имеет высокое диагностическое значение для верификации СН. Однако использование этого метода в реальной клинической практике ограничено высокой стоимостью [170].

Таким образом, скрининг уровня натрийуретических пептидов и выполнение ЭХОКГ у амбулаторных и стационарных пациентов с ХОБЛ может быть стратегией раннего выявления СН и выделения пациентов высокого риска с коррекцией применяемых терапевтических стратегий. Так же как применение этих диагностических методик у пациентов с усугублением симптоматики ХОБЛ будет способствовать выделению группы больных с коморбидной патологией и предотвратит назначение и/или увеличение доз препаратов с побочными кардиальными эффектами.

Ключевые положения. Блок 4.

Диагностика СН на фоне ХОБЛ

- Установлена малая диагностическая значимость рутинных тестов: ЭКГ (неспецифические изменения при ХОБЛ не позволяют подтвердить/исключить СН); рентгенография грудной клетки (гиперинфляция, эмфизема, изменения легочного сосудистого русла при ХОБЛ могут маскировать размеры сердца и затруднять визуализацию отека легких).
- Определение натрийуретических пептидов
 1. Определение натрийуретических пептидов у больных ХОБЛ с подозрением на СН производится в соответствии с современными рекомендациями по диагностике СН.
 2. У пациентов с ХОБЛ плазменные натрийуретические пептиды – достоверные маркеры в диагностике СН со сниженной ФВ.
 3. Факторы ослабляющие диагностическую значимость NP: возраст, фибрилляция предсердий, почечная недостаточность, ожирение.
 4. Показано повышение NP при хроническом легочной сердце и легочной гипертензии даже в отсутствии признаков поражения ЛЖ.
 5. В настоящее время нет четких алгоритмов использования NP в группе ХОБЛ и СН.
- Проведение ЭХОКГ
 1. ЭХОКГ – референсный тест в диагностике СН.
 2. Правильность проведения и оценки параметров ЭХОКГ особенно важна для диагностики СН с сохраненной и промежуточной ФВЛЖ.
 3. Существуют технические сложности и ограничения при ХОБЛ: узкое акустическое окно, неадекватная визуализация в условиях гиперинфляции, эмфиземы, ожирения.
 4. Тем не менее выявленные изменения при ЭХОКГ часто ложатся в основу диагноза СН у больных ХОБЛ в условиях малой диагностической значимости других критериев.
- Магнито-резонансная томография
 1. МРТ является золотым стандартом в оценке размеров полостей сердца и фракции выброса.
 2. Рекомендуется для оценки функции ЛЖ у пациентов СН в условиях плохой визуализации.
 3. Показатели МРТ не меняются в условиях гиперинфляции и эмфиземы при ХОБЛ. МРТ позволяет точно оценить размеры правых камер сердца и систолическую функцию ПЖ.
 4. Использование этого метода в реальной клинической практике ограничено высокой стоимостью
- Скрининг уровня натрийуретических пептидов и выполнение ЭХОКГ у амбулаторных и стационарных пациентов с ХОБЛ может быть стратегией раннего выявления СН и выделения пациентов высокого риска с коррекцией применяемых терапевтических стратегий.

4.3. Диагностика ХОБЛ на фоне СН

4.3.1. Распространенность ХОБЛ при ХСН – диагностическая дилемма

Предыдущие исследования показывают различную частоту ХОБЛ у пациентов с ХСН от 19% до 48% [171,172]. Частота диагностики ХОБЛ при первичном диагнозе ХСН во многих исследованиях значительно выше, чем ХСН на фоне ХОБЛ. Патофизиологические аспекты формирования обструктивных и рестриктивных нарушений при ХСН, сопровождающейся задержкой жидкости, обсуждены ранее в данном документе. Высокий процент диагностики ХОБЛ у пациентов ХСН исследователи частично объясняют гипердиагностикой из-за пограничных или незначительно сниженных показателей спирометрии у пациентов с ХСН со сниженной ФВ. Принципиальным является формулирование правильных диагностических стратегий из-за опасности назначения излишней терапии и полипрагмазии.

4.3.2. Исследование респираторных функций у пациентов ХСН

В соответствии с GOLD критерием используемым для диагностики ХОБЛ является отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$. Существует опасность гипердиагностики ХОБЛ у пожилых пациентов так как спирометрические критерии ХОБЛ не скорректированы по возрасту [173]. Американская и европейская респираторные ассоциации (The American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS)) рекомендуют использовать возраст и пол специфический критерий – нижний предел нормального значения (lower limit of normal (LLN)) $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Рекомендации ATS/ERS подтверждены в перекрестных исследованиях, показывающих снижение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ с возрастом [174-177]. Это согласуется с данными показывающими, что использование критериев GOLD приводит к неправдоподобно частому диагностированию бронхиальной обструкции у асимптомных, пожилых с низким риском развития ХОБЛ и никогда не куривших пациентов [178,179]. Однако необходимо отметить, что критерий LLN имеет ограничения: низкая чувствительность на ранних стадиях и самое важное отсутствие валидации диагностических преимуществ над GOLD критериями [180-182]

В исследовании Steinfcher et al. (2012) сравнивались стандартные спирометрические критерии и критерий LLN (ATS/ERS) у пациентов ХСН с целью верификации ХОБЛ. Среди пациентов с ХСН с симптомами задержки жидкости 24,7% соответствовали критериям LLN ATS/ERS и 43,8% критериям GOLD для бронхиальной обструкции. Среди пациентов с $ОФВ_1/ФЖЕЛ > LLN$ 25,4% были ошибочно диагностированы, когда использовались критерии GOLD. Большинство случаев гипердиагностики соответствовали обструкции GOLD 1 степени ($ОФВ_1 \geq 80\%$), этих пациентов было значительно меньше среди истинно положительных (76,5% vs 31,8%). Только 31,8% пациентов с обструкцией по ATS/ERS критериям имели анамнез ХОБЛ

[183]. В других исследованиях также подтверждается гипердиагностика ХОБЛ на фоне ХСН и необходимость использования других критериев [184-185]. При стабильном течении ХСН (амбулаторные пациенты) также отмечается достаточно высокий процент обструктивных нарушений при активном скрининге – около 25% [186].

Когда мы ставим диагноз ХОБЛ на фоне ХСН необходим очень аккуратный и тщательный подход на основании детального анализа медицинской истории (курение, факторы риска, респираторная симптоматика до дебюта сердечно-сосудистой патологии), физикального обследования (оценка симптомов задержки жидкости, застоя в легочной гемодинамике, рестриктивных изменений, наличие эмфиземы и т.д.), анализ ответа на ингалируемые бронхолитики (если назначены) и терапию декомпенсации ХСН.

Достоверность при постановке диагноза ХОБЛ при ХСН может быть улучшена при использовании бодиплетизмографии [187]. Так как ХОБЛ часто ассоциирована с воздушными ловушками, гиперинфляцией (увеличение отношения остаточный объем/общая емкость легких (RV/TLC), которые могут служить индикаторами истинной ХОБЛ в том числе у пациентов с ХСН с симптомами застоя [188]. Таким образом, для правильного диагностирования ХОБЛ у пациентов с ХСН необходимо для более детальное функциональное пульмонологическое обследование, включая бодиплетизмографию в дополнении к спирометрии.

При верификации ХОБЛ у больных ХСН важно выполнить еще одно условия - не производить спирометрию во время декомпенсации СН в условиях задержки жидкости. Оценку респираторной функции целесообразно проводить в условиях стабильной СН по крайней мере в течение последних 3 месяцев для того, чтобы избежать эффекта обструкции бронхов за счет задержки жидкости в паренхиме легких [189]. В исследовании Brenner et al. (2013) производилась серия спирометрий у пациентов с СН со сниженной ФВЛЖ, было показано, что «очевидная» ХОБЛ купировалась у 50% пациентов, которые лечились только препаратами для ХСН [190].

4.3.3. Влияние неправильной диагностики ХОБЛ на фоне ХСН на тактику ведения пациентов

Гипердиагностика ХОБЛ на фоне ХСН: использование не показанных препаратов, имеющих потенциальные кардиальные побочные эффекты (β_2 -агонисты, М-холинолитики); ограничение использования рекомендованных при ХСН препаратов (β -адреноблокаторы, ИАПФ). Кроме того, у пациентов уже получающих БАБ при использовании больших доз и препаратов с малой селективностью нужно внимательно относиться с выявляемой бронхиальной обструкцией из-за риска индуцированного бронхоспазма.

Гиподиагностика ХОБЛ у пациентов с ХСН: часто симптомы обострения ХОБЛ принимаются за декомпенсацию ХСН, что приводит к неправильной тактике ведения пациентов с увеличением доз диуретиков, кардиотропных препаратов, в том числе низкоселективных или неселективных БАБ, которые в условиях обострения ХОБЛ могут реализовывать свои побочные эффекты (нарушение мукоцилиарного клиренса, обструкция бронхов).

4.3.4. Определение тяжести ХОБЛ у пациентов с ХСН

Если диагноз ХОБЛ на фоне ХСН установлен, адекватное назначение ингаляционной терапии ХОБЛ может быть затруднено. Так как при всех комбинированных вентиляционных расстройствах (наличие обструктивных и рестриктивных нарушений), ОФВ₁ может быть скомпроментирован не только из-за бронхиальной обструкции, но дополнительно ввиду рестриктивных нарушений, то есть при ХСН даже в стабильной фазе течения заболевания. Поэтому градация тяжести ХОБЛ базируясь на степени снижения ОФВ₁ может привести к завышению степени тяжести обструкции у пациентов с ХОБЛ и ХСН [191].

Тяжесть симптомов ХОБЛ в соответствии с современными рекомендациями должна быть оценена с помощью опросников mMRC и САТ (Приложение 3,4). Так как в вопросниках отсутствует дифференциация между симптомами кардиальной и респираторной патологии и обострения ХОБЛ могут также быть триггером эпизодов кардиальной декомпенсации, проблема гипердиагностики степени тяжести ХОБЛ и кроме того сверхлечения пациентов с ХСН и ХОБЛ остается актуальной. Например, пациент с NYHA III с диагностированной ХОБЛ и имеющий ОФВ₁>80% в соответствии с рекомендациями получает длительно-действующие бронходилататоры даже если диспноэ обусловлено не легочными причинами.

Таким образом, в рутинной клинической практике ХСН плохо диагностируется у пациентов с ХОБЛ и наоборот. Кардиологи и пульмонологи обычно фокусируются на заболевании одного органа/системы и часто плохо диагностируют наличие ХОБЛ у пациентов с СН и наоборот, не обладают навыками интерпретации респираторных тестов (кардиологи) и кардиологического обследования (пульмонологи) [192]. Не используются или неправильно интерпретируются рутинные диагностические тесты: BNP (пограничные значения), эхокардиография (диастолическая дисфункция ЛЖ – СН с сохраненной ФВ), спирометрия (обструктивные и рестриктивные нарушения), у респираторных и кардиальных пациентов и симптомы объясняются основным заболеванием. Такой подход также подтверждается очевидной инерцией в отношении коррекции терапии. В реальной клинической практике необходима ранняя и систематическая оценка сердечной функции необходима у всех пациентов ХОБЛ, также как, и оценка респираторной функции в пациентов у СН (рис.5).

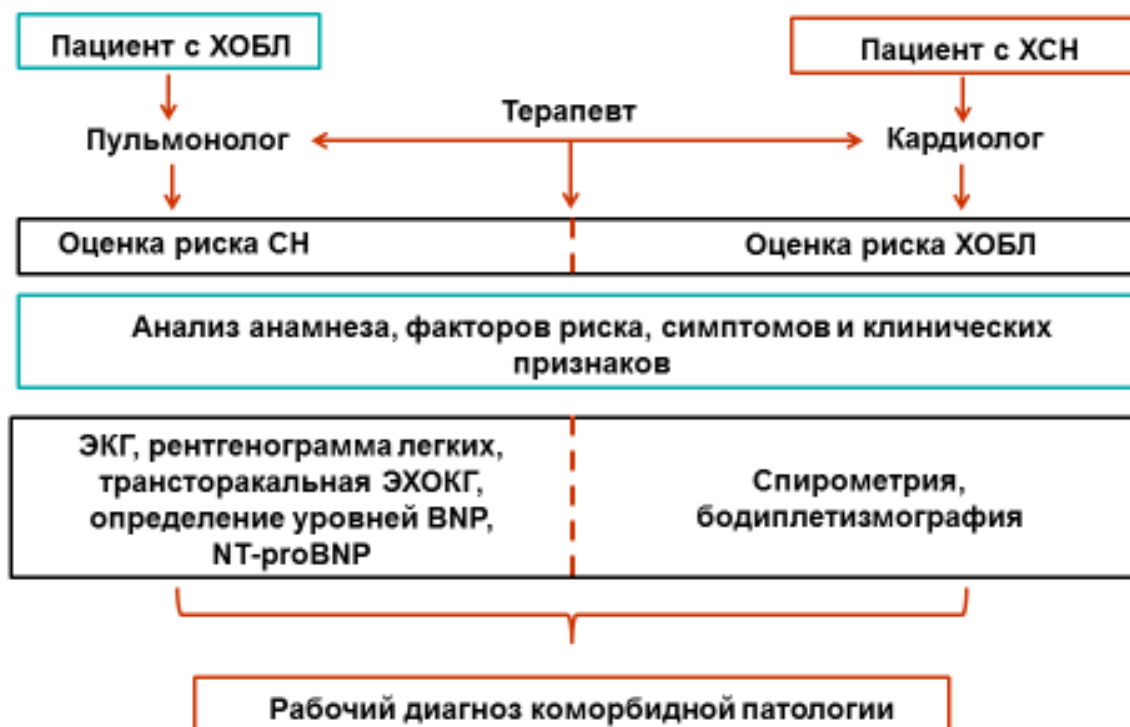


Рис.5. Диагностический алгоритм при подозрении на коморбидную патологию

Ключевые положения. Блок 5.

Диагностика ХОБЛ на фоне СН

<ul style="list-style-type: none">• В предыдущих исследованиях показана различная частота ХОБЛ у пациентов с СН от 19% до 48%. Высокая распространенность ХОБЛ у больных СН объясняется гипердиагностикой из-за изменений показателей спирометрии (рестриктивные и обструктивные нарушения) в условиях задержки жидкости в паренхиме легких при СН со сниженной ФВЛЖ.
<ul style="list-style-type: none">• При исследовании респираторной функции у больных ХОБЛ необходимо соблюдать следующие условия:<ol style="list-style-type: none">1. Не производить спирометрию во время декомпенсации ХСН в условиях задержки жидкости.2. Оценку респираторной функции целесообразно проводить в условиях стабильной СН в течение последних 3 месяцев3. В соответствии с GOLD критерий диагностики ХОБЛ - $ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$. Незначительное снижение этого показателя показано у пациентов с ХСН со сниженной ФВЛЖ даже в стабильной фазе заболевания, а также при декомпенсации.4. Для исключения гипердиагностики ХОБЛ рекомендуется использование возраст и пол специфического критерия – нижний предел нормального значения (lower limit of normal (LLN)) $ОФВ1/ФЖЕЛ$. Однако критерий LLN имеет ограничения: низкая чувствительность на ранних стадиях и самое важное отсутствие валидации диагностических преимуществ над GOLD критериями.5. Достоверность при постановке диагноза ХОБЛ при ХСН может быть улучшена при использовании бодиплетизмографии. Наличие воздушных ловушек, гиперинфляции (увеличение отношения остаточный объем/общая емкость легких (RV/TLC) может служить маркером истинной ХОБЛ, в том числе у пациентов с ХСН с симптомами застоя.
<ul style="list-style-type: none">• Для исключения гипердиагностики ХОБЛ на фоне СН необходимо проводить детальный анализ анамнеза (курение, факторы риска, респираторная симптоматика до дебюта сердечно-сосудистой патологии), физикального обследования (оценка симптомов задержки жидкости, застоя в легочной гемодинамике, рестриктивных изменения, наличие эмфиземы и т.д.), анализ ответа на ингалируемые бронхолитики и терапию декомпенсации ХСН.
<ul style="list-style-type: none">• Необходимо учитывать возможность гипердиагностики степени тяжести ХОБЛ у пациентов с декомпенсацией ХСН.
<ul style="list-style-type: none">• Неправильная диагностика ХОБЛ на фоне ХСН может влиять на тактику ведения пациентов<ol style="list-style-type: none">1. Гипердиагностика ХОБЛ на фоне ХСН: использование не показанных препаратов, имеющих потенциальные кардиальные побочные эффекты (β_2-агонисты, М-холинолитики); ограничение использования рекомендованных при ХСН препаратов (β-адреноблокаторы, ИАПФ)2. Гиподиагностика ХОБЛ у пациентов с ХСН: симптомы обострения ХОБЛ трактуются как декомпенсацию СН, что приводит к неправильной тактике ведения пациентов с увеличением доз диуретиков, кардиотропных препаратов, в том числе низкоселективных или неселективных БАБ, которые в условиях обострения ХОБЛ могут реализовывать свои побочные эффекты (нарушение мукоцилиарного клиренса, обструкция бронхов).

5. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ И ХСН

Терапевтические стратегии у пациентов с ХОБЛ и ХСН в настоящее время открыты для обсуждения в отсутствие адекватных РКИ. Терапевтические подходы при сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких сформулированы в клинических рекомендациях. Отдельных рекомендаций по ведению пациентов с ХОБЛ и СН в настоящее время не существует и терапия осуществляется в соответствии с национальными и европейскими рекомендациями [1,2,16,193]. Однако ведение больных с легочно-кардиальной коморбидностью остаётся серьёзной проблемой, ввиду сложностей диагностики, взаимного отягощения течения каждой из коморбидных патологий, а также проблеме межлекарственных взаимодействий и лекарственной ятрогении в условиях вынужденной полипрагмазии [194,195].

5.1. Базисная бронхолитическая терапия ХОБЛ

Алгоритм, отражающий современные взгляды на дифференцированные подходы к ведению больных ХОБЛ изложен в отечественных рекомендациях и представлен в приложении (Приложение 5) [193]. Особенностью алгоритма является его простота применения врачами первичного звена (нет необходимости использования спирометрического теста в оценке тяжести функциональных нарушений) и начало базисной терапии с пролонгированных бронхолитических препаратов. Необходимо признать, что именно двойная бронхолитическая терапия пролонгированными ингаляционными препаратами на сегодняшний день повсеместно признается своеобразным «патогенетическим» лечением, поскольку выполняемое ими воздухоносное стентирование мелких бронхов достоверно и устойчиво устраняет «воздушную ловушку» - основной функционально-структурный дефект («перераздутое лёгкое») лежащий в основе патогенетических механизмов одышки и воспаления у пациентов ХОБЛ.

При наличии повторных обострений болезни (более 2 в год или более 1 с госпитализацией в стационар) в терапию пациентов ХОБЛ добавляются ингаляционные глюкокортикостероиды, которые, воздействуя на эозинофильный компонент воспаления, существенно уменьшают тяжесть и число обострений пациентов ХОБЛ, особенно при бронхитическом фенотипе и числе эозинофилов $>2-3\%$ или $>200-300$ клеток/мкл. Фенотипическая терапия ХОБЛ возможна только по решению специалиста, обладающего навыком и знанием особенностей её применения. Перечень основных лекарственных препаратов, зарегистрированных в России и применяемых для базисной терапии больных ХОБЛ с дозировками и фармакодинамическими характеристиками представлен в Приложении 6.

5.2. Действие бронхолитиков на сердечно-сосудистую систему

Необходимо отметить, что практически все бронхорасширяющие препараты, активно используемые в терапии ХОБЛ, влияют на сердечно-сосудистую систему, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Принято выделять «терапевтическое окно» дозировок лекарственных препаратов и выход за пределы указанного диапазона. Это имеет значение, поскольку бесконтрольное увеличение суточных доз β_2 -агонистов (как пролонгированных, так и короткого действия) и М-холинолитиков может существенно изменять ЧСС, уменьшать содержание калия, способствуя тем самым увеличению риска ишемических событий, проаритмогенных эффектов. Установлено также действие на тонус периферических сосудов, нестабильность АД (снижение ДАД и повышение САД), ухудшение сердечной недостаточности вплоть до формирования кардиомиопатий [196].

Агонисты β_2 -адренорецепторов. Считается, что изменение автономной функции сердца, связанное с ингаляцией агониста β_2 -адренорецептора, существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений. Однако, в исследовании Wilchesky et al. базисная терапия β_2 -агонистами короткого (КДБА) и пролонгированного действия (ДДБА) была связана с незначительным увеличением рисков [197]. Кроме того, описанные случаи ухудшения аритмии, увеличения частоты сердечного ритма у пациентов ХОБЛ, ранее имевших аритмии и гипоксемию, существенно зависели от дозы используемого препарата и его рецепторной активности (полный или частичный агонист) [198].

Проведённый мета-анализ 24-х рандомизированных контролируемых исследований по оценке безопасности ингаляционных ДДБА у пациентов ХОБЛ установил отсутствие повышения риска фатальных сердечно-сосудистых событий (ССС). Более того, в субанализе установлено достоверное снижение фатальных СССР при применении ДДБА, как при длительном наблюдении, так в краткосрочных исследованиях (не более 6 месяцев). Кроме того, при выделении группы пациентов с ХСН также не показано отрицательных эффектов β_2 -агонистов длительного действия на фатальные сердечно-сосудистые события [199].

Не вызывает сомнений влияние СН на легочную функцию. Обструктивные и рестриктивные нарушения, изменения диффузионной способности часто встречаются при ХСН, даже в стабильном состоянии без явных признаков задержки жидкости [200,201]. Поэтому неудивительно, что ингалируемые бронходилататоры могут играть роль в ведении пациентов с ХСН из-за их потенциальной возможности улучшать легочную функцию, особенно в условиях бронхиальной обструкции [202]. У пациентов с обострением ХОБЛ ЛЖ систолическая дисфункция является частым состоянием и уровень плазменных NP повышен [203,204]. В

исследованиях показано что короткодействующий β_2 -агонист сальбутамол и М-холинолитик индакатерол приводят к более быстрому снижению уровня ВNP у пациентов поступивших с обострением ХОБЛ. Вероятнее всего β_2 -агонисты уменьшают воздушные ловушки, приводя к снижению внутриторакального давления, в том числе и в камерах сердца, и, следовательно, к улучшению преднагрузки ПЖ и диастолической функции ЛЖ [205].

Таким образом, применение β_2 -агонистов у пациентов ХСН не несет значительного риска усугубления сердечно-сосудистых событий при условии применения длительнодействующих препаратов без превышения среднетерапевтических доз.

Агонисты мускариновых рецепторов (М-холинолитики). В единичном мета-анализе 2008 года было установлено влияние М-холинолитиков на возрастание нежелательных кардиоваскулярных явлений. Которое не подтвердилось в крупнейшем объединённом анализе данных о нежелательных кардиоваскулярных событиях при использовании тиотропия бромидом с устройством доставки HandiHaler (18 мкг) или Respimat (5 мкг) у 14909 пациентов ХОБЛ, принявших участие в рандомизированных клинических исследованиях с периодом лечения более 4 недель [206]. Более того, было достоверно установлено что терапия тиотропием бромидом пациентов ХОБЛ не ассоциируется с возрастанием риска значимых неблагоприятных и фатальных сердечно-сосудистых явлений [207]. Аналогичные результаты безопасности применения тиотропия бромидом в терапии пациентов ХОБЛ получены и в ходе последнего мета-анализа сравнения HandiHaler (18 мкг) или Respimat (5 мкг). Убедительно показано, что терапевтические дозы тиотропия бромидом в различных системах доставки снижают риски неблагоприятных и фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов ХОБЛ при периоде терапии более 12 месяцев [208].

Двойная бронходилатация - пролонгированные β_2 -агонисты и пролонгированные М-холинолитики. В настоящее время краеугольной стратегией терапии пациентов ХОБЛ является двойная бронходилатация, когда внутри одного ингаляционного устройства содержится как пролонгированный ингаляционный β_2 -агонист (ДДБА), так и пролонгированный М-холинолитик (ДДАХ). Несмотря на высокую терапевтическую дозу бронхолитиков существенных мультипликативных или аддитивных взаимодействий между ДДБА и ДДАХ с точки зрения их сердечно-сосудистой безопасности для пациентов ХОБЛ установлено не было [209]. Более того, систематический обзор с мета-анализом терапии двойной фиксированной комбинацией ДДБА/ДДА Х пациентов стабильной ХОБЛ не обнаружил каких-либо существенных различий профиля сердечно-сосудистой безопасности по сравнению с лечением моно компонентными препаратами [210].

Интересно, что фиксированная комбинация умеклидиниум/вилантерол имела тенденцию к повышению профиля сердечно-сосудистой безопасности ($p=0.057$), в то время как комбинация индакатерол/гликопирроний достоверно уменьшала ($p<0.05$) тяжёлые нежелательные сердечно-сосудистые события пациентов ХОБЛ [211].

Ключевые положения. Блок 6.

Бронхолитическая терапия у больных ХОБЛ и СН

<ul style="list-style-type: none"> • <i>Терапевтические стратегии при СН и хронической ХОБЛ сформулированы в современных национальных и европейских клинических рекомендациях. Отдельных рекомендаций по ведению пациентов с ХОБЛ и СН в настоящее время не существует.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Все бронхорасширяющие препараты, активно используемые в терапии ХОБЛ, влияют на сердечно-сосудистую систему, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Принято выделять «терапевтическое окно» дозировок лекарственных препаратов и выход за пределы указанного диапазона.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Бесконтрольное увеличение суточных доз β_2-агонистов (как пролонгированных, так и короткого действия) и М-холинолитиков может существенно изменять ЧСС, уменьшать содержание калия, способствуя тем самым увеличению риска ишемических событий, проаритмогенных эффектов.</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Применение длительно действующих β_2-агонистов в средних терапевтических дозах не приводит к повышению риска фатальных ССС</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Показаны положительные эффекты применения среднетерапевтических доз β_2-агонистов при СН:</i> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Уменьшение бронхиальной обструкции, потенцированной задержкой жидкости в паренхиме легких.</i> 2. <i>Уменьшение воздушных ловушек, снижение внутриторакального давления, снижение давления в камерах сердца, что ведет к улучшению преднагрузки ПЖ и диастолической дисфункции ЛЖ</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Терапевтические дозы М-холинолитиков не ведут к ухудшению СС рисков, тиотропий бромид снижает риски неблагоприятных и фатальных СС событий у пациентов с ХОБЛ</i>

5.3. Терапия ХСН у больных ХОБЛ

Терапия СН у больных ХОБЛ регламентирована текущими рекомендациями по СН []. Сформулированы четкие алгоритмы ведения пациентов со сниженной ФВЛЖ, способные улучшить клинический статус пациентов и прогноз (Приложение 7). Однако терапевтически стратегии у больных с сохраненной и промежуточной ФВЛЖ не разработаны. Все существующие терапевтические подходы у пациентов с СНсФВ не приводят к улучшению прогноза. Некоторые исследования показали уменьшение госпитализаций в этой клинической группа при применении небиволола [212], дигоксина [213], спиронолактона [214] и

кандесартана [215]. Признанной тактикой ведения этих пациентов является адекватное лечение коморбидной патологии, лежащей в основе патогенеза этого клинического варианта СН, в том числе ХОБЛ.

При анализе базы данных Ломбардии (сравнение данных 2002 и 2009 гг.) в когорте пациентов ХСН в сравнении с ХСН и ХОБЛ показано значительное увеличение использования β -блокаторов в том числе в группе ХОБЛ+ХСН [216]. Однако назначение БАБ и блокаторов РААС в группе ХСН и ХОБЛ является по-прежнему низким, что также подтверждается в других исследованиях реальной клинической практики [217,218]. Таким образом, наличие коморбидных состояний приводит к ограничению применения рекомендованных терапевтических вмешательств.

Особого внимания при ведении ХСН у пациентов ХОБЛ заслуживает ряд моментов:

- Применение β_1 -адреноблокаторов
- Сочетанное применение β_1 -адреноблокаторов и β_2 -агонистов
- Применение ИАПФ
- Применение диуретиков

5.3.1. Диуретики

Тиазидовые диуретики не имеют прямых отрицательных эффектов на проходимость дыхательных путей и легочные функции [219]. Они могут быть полезны для профилактики задержки жидкости у пациентов с ХСН. Однако необходимо принимать во внимание потенциальные гипокалиемические эффекты, особенно петлевых диуретиков. Эта проблема также связана со способностью β_2 -агонистов и системных глюкокортикоидов, используемых при обострениях ХОБЛ, вызывать гипокалиемию [220-221]. У пациентов с ХОБЛ и хронической гиперкапнией могут быть другие потенциальные проблемы при использовании диуретиков. Это прежде всего метаболический **ацидоз**, индуцированный тиазидовыми диуретиками, который может подавлять дыхательную активность, и потенциально ухудшать степень гипоксемии и гиперкапнии [222]. Кроме того, диуретики способны увеличивать гематокрит и нарушать мукоцилиарный клиренс в бронхиолах [223-224].

Пациенты с ХОБЛ имеющие хронический респираторный ацидоз, получающие глюкокортикоиды и β_2 -агонисты, при назначении петлевых диуретиков должны подвергаться тщательному мониторингу электролитов с назначением калий-сберегающих средств (антагонисты минералокортикоидных рецепторов). Кроме того, при систематичном использовании в высоких дозах они способны вызывать увеличение гематокрита, что ведет к

нарушению тканевой перфузии [225].

Нет специфических противопоказаний к использованию антагонистов минералокортикоидных рецепторов у пациентов с ХОБЛ. Присоединение в базисной терапии у больных ХОБЛ спиронолактона ассоциировалось с снижением гипертрофии ЛЖ, размеров полостей сердца, легочной гипертензии и повышением контрактильной функции [226].

5.3.2. Блокаторы РААС

Использование ИАПФ в настоящее время признается ключевым терапевтическим вмешательством при СН со сниженной фракцией выброса ЛЖ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов рекомендуется использовать при непереносимости ИАПФ [1,2].

С другой стороны, наши представления о механизмах воздействия блокады РААС при ХОБЛ также претерпевают в последние годы существенные изменения. Блокада РААС, по мнению многих исследователей, признается новой терапевтической мишенью при ХОБЛ даже за рамками существующей сердечно-сосудистой патологии. В недавних исследованиях утверждается роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе как самой ХОБЛ, так и экстра-пульмональных проявлений этого заболевания.

В настоящее время активно обсуждаются легочные эффекты активации РААС: ремоделирование легких, деструкция паренхимы, эмфизема, фиброз, нарушение бронхиальной проходимости, дисфункция скелетных мышц, апоптоз эпителиальных клеток, легочная гипертензия [227]. Поэтому блокада эффектов этой системы в настоящее время признается новой терапевтической стратегией у больных ХОБЛ.

Однако некоторые исследования показывают, что при диагностировании СН на фоне ХОБЛ уменьшается доля назначений ИАПФ, что, вероятнее всего, связано с опасениями по поводу побочных эффектов [228]. Известно, что наиболее частым побочным эффектом ИАПФ является кашель, частота которого составляет от 5% до 20% [229]. Важно понимать, что частота ИАПФ-индуцированного кашля у пациентов ХОБЛ не выше, чем в общей популяции [230]. Однако, ИАПФ способны ухудшать течение астмы. Увеличение уровня брадикинина и субстанции Р связана с этим нежелательным эффектом [231]. С другой стороны, ИАПФ способны снижать β_2 -агонист индуцированную гипокалиемию, что важно при использовании диуретиков при СН [232].

В недавних исследованиях было показано, что применение ИАПФ связано со снижением падения легочной функции у курильщиков (ОФВ₁). Этот протективный эффект сильнее выражен в отношении ОФВ₁, чем в редукции легочных объемов, что позволяет предполагать, что ИАПФ более эффективны в предупреждении развития обструктивных, чем рестриктивных

легочных нарушений среди курильщиков [233].

Эффекты ИАПФ/БРА на смертность были показаны в большом ретроспективном исследовании у пожилых пациентов, которые госпитализировались с обострением ХОБЛ. После исключения влияния потенциальных конфаундеров (демографические характеристики, другие коморбидные состояния, используемые лекарственные препараты) показано, что использование ИАПФ/БРА статистически значимо связано со снижением 90-дневной летальности. [234]. Эти данные соотносятся с результатами другого случай-контроль исследования двух ретроспективных когорт с различным СС риском. Применение комбинации статин+ИАПФ/БРА было связано со снижением госпитализаций и смертности в обеих группах (высокого и низкого сердечно-сосудистого риска) [235].

Показано снижение риска инфекционных осложнений, в том числе развития пневмоний у пациентов с ХОБЛ, принимающих ИАПФ/БРА [236]. У когорты пациентов с АГ исследовалось влияние впервые назначенной терапии ИАПФ, БРА, БКК в сравнении с контрольной группой, принимающих диуретики на развитие легочных осложнений (пневмонии, инфекций верхних дыхательных путей, ХОБЛ, и другие воспалительные состояния и ассоциированные заболевания). Использование ИАПФ и БРА значительно снижало случаи инфекций, воспаления и других исходов [237].

Также доказана позитивная ассоциация между использованием ИАПФ и улучшением функции скелетных мышц [238-240].

Основной недостаток всех вышеперечисленных исследований - небольшие РКИ или обсервационные, ретроспективные исследования. Нет доступных крупных РКИ по влиянию блокаторов РААС на смертность и обострения при ХОБЛ.

Таким образом, блокада РААС – имеет потенциальное двунаправленное кардиопульмональное воздействие. ИАПФ являются препаратами выбора у больных ХОБЛ и СН.

Ключевые положения. Блок 7.

Терапия СН у больных ХОБЛ

<ul style="list-style-type: none">• Терапия СН у больных ХОБЛ регламентирована текущими рекомендациями по СН. Сформулированы четкие алгоритмы ведения пациентов со сниженной ФВЛЖ, способные улучшить клинический статус пациентов и прогноз. Однако терапевтически стратегии у больных с сохраненной и промежуточной ФВЛЖ не разработаны. Признанной тактикой ведения этих пациентов является адекватное лечение коморбидной патологии, лежащей в основе патогенеза этого клинического варианта СН, в том числе ХОБЛ.
<ul style="list-style-type: none">• Особенности терапии диуретиками:<ol style="list-style-type: none">1. Диуретики способны потенцировать гипокалиемические эффекты β_2-агонистов, системных глюкокортикоидов у больных ХОБЛ, поэтому целесообразно использование антагонистов минералокортикоидных рецепторов.2. Необходимо учитывать риск развития метаболического ацидоза у больных ХОБЛ с гиперкапнией на фоне применения диуретиков.3. Пациенты с ХОБЛ, имеющие респираторный алкалоз, на фоне терапии системными глюкокортикоидами и/или β_2-агонистами должны подвергаться тщательному мониторингу электролитов на фоне терапии петлевыми диуретиками с назначением калийсберегающих диуретиков.
<ul style="list-style-type: none">• Терапия блокаторами РААС:<ol style="list-style-type: none">1. Использование ИАПФ в настоящее время признается ключевым терапевтическим вмешательством при СН со сниженной фракцией выброса ЛЖ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов рекомендуется применять при непереносимости ИАПФ.2. В недавних исследованиях утверждается роль РААС в патогенезе как самой ХОБЛ, так и экстра-пульмональных проявлений этого заболевания. Установлены легочные эффекты активации РААС: ремоделирование легких, деструкция паренхимы, эмфизема, фиброз, нарушение бронхиальной проходимости, дисфункция скелетных мышц, апоптоз эпителиальных клеток, легочная гипертензия. Поэтому блокада эффектов этой системы в настоящее время признается новой терапевтической стратегией у больных ХОБЛ.3. Частота ИАПФ-индуцированного кашля у пациентов ХОБЛ не выше, чем в общей популяции.4. ИАПФ способны снижать β_2-агонист индуцированную гипокалиемию, что важно при использовании диуретиков.5. Установлены экстрапульмональные эффекты блокады РААС при ХОБЛ: снижение риска госпитализаций, обострений, уменьшение риска смертности, инфекционных осложнений, улучшение функции скелетных мышц.6. В настоящее время установлено двунаправленное кардиопульмональное воздействие блокаторов ИАПФ при ХОБЛ, что позволяет позиционировать ИАПФ как препараты выбора при ХОБЛ.

5.3.3. β -адреноблокаторы

Гиперактивация симпато-адреналовой системой является основной патогенетической характеристикой и ХСН и ХОБЛ. Повышение активности САС оказывает органоповреждающие эффекты: снижение тканевой перфузии из-за вазоспазма, активация системы РААС, повышение ЧСС, прямые кардиотоксические эффекты (гипертрофия, апоптоз кардиомиоцитов, некрозы миокарда, электрическое ремоделирование с проаритмогенными эффектами, структурное ремоделирование с формированием СН). Применение β -адреноблокаторов при СН со сниженной ФВ в настоящее время является «золотым» стандартом терапии, приводящей к улучшению прогноза.

Традиционные представления, которые доминировали до последнего десятилетия, постулировали противопоказания к применению БАБ у пациентов с любыми бронхообструктивными заболеваниями из-за способности вызывать обструкцию бронхов и конкурировать с β_2 -агонистами [241]. Поэтому многие интернисты избегали назначать БАБ у пациентов с ХОБЛ. В последние годы произошел пересмотр традиционных представлений о месте и роли БАБ при ХОБЛ [242-244].

Кроме того, селективные БАБ, такие как бисопролол и метопролол, которые демонстрируют 20-кратно большую аффинность к β_1 -рецепторам, чем к β_2 -рецепторам имеют меньший риск индукции бронхоспазма. Метаанализ показал, что как однократное, так и длительное назначение высокоселективных БАБ, не способно значительно влиять на показатели бронхиальной проходимости ($ОФВ_1$), ответ на β_2 -агонисты или респираторные симптомы [245]. Даже пациенты с ХОБЛ, имеющие обратимый компонент бронхообструкции и использующие высокоселективные БАБ, демонстрируют лишь незначительное снижение $ОФВ_1$ на первой дозе, которое нивелируется при постоянном применении препаратов [246]. Кардиоселективные БАБ, такие как метопролол, бисопролол, небиволол могут с успехом применяться при ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии [247]. Неселективные БАБ противопоказаны.

В течение последнего десятилетия в многочисленных мета-анализах и ретроспективных обсервационных исследованиях показаны положительные эффекты БАБ: снижение риска смерти на 22%-61% у пациентов, поступающих в стационар с обострением ХОБЛ и на фоне стабильного течения, снижение частоты обострений ХОБЛ на 27-38% в различных когортах пациентов [248-250]. Хотя РКИ не проведены, все доступные исследования подтверждают уменьшение смертности у больных ХОБЛ, принимающих БАБ.

В исследовании SHARM (Кандесартан при сердечной недостаточности: оценка снижения смертности и заболеваемости), в которой были рандомизированы 7599 пациентов с

симптоматической сердечной недостаточностью, выживаемость была значительно выше у пациентов с сердечной недостаточностью, получающих β -адреноблокаторы, независимо от текущей бронхолитической терапии на фоне сопутствующей респираторной патологии [251-252].

Обсуждаются следующие потенциальные мишени для β -адреноблокаторов при ХОБЛ: улучшение систолической и диастолической функции ЛЖ; регресс дилатации ЛЖ; предупреждение миокардиальной ишемии; уменьшение гипертрофии ЛЖ; снижение ЧСС; антиаритмические эффекты; ингибция апоптоза кардиомиоцитов; предупреждение гипоксической симпатической активации; предупреждение побочных эффектов β -агонистов [253]. Положительные и нежелательные эффекты применения β -адреноблокаторов представлены на рисунке 6.

Во время инициации терапии БАБ у пациентов ХОБЛ необходимо мониторировать симптомы (диспноэ, снижение толерантности к физическим нагрузкам, кашель), изменения в дозах принимаемых препаратов (бронходилататоры). Безопасность инициации терапии БАБ у пациентов ХОБЛ во время обострения не известна, однако здравый смысл предостерегает от такой терапии или диктует необходимость тщательного клинического и спирометрического контроля.

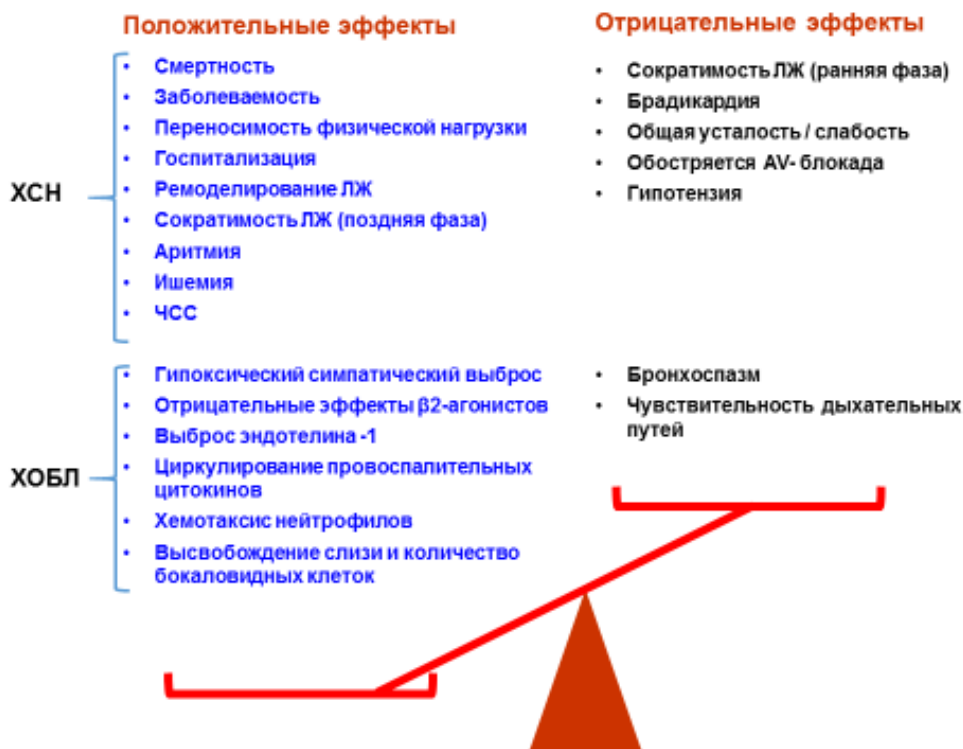


Рис.6. Положительные и нежелательные эффекты применения β -адреноблокаторов

Принципы использования БАБ при ХОБЛ:

- селективные β_1 -блокаторы (метопролол, бисопролол, небиволол) демонстрируют дозозависимую способность блокировать β_2 рецепторы
- карведилол неселективный β_1 -блокатор чаще вызывает бронхоспазм, чем селективные β_1 -блокаторы
- медленная титрация дозы β_1 -блокаторов с 1-2 недельным интервалом до достижения поддерживающей дозы
- медленный темп титрации с мониторингом потенциальных побочных эффектов особенно актуален у пожилых пациентов с коморбидной патологией и во время обострений
- использование длительнодействующих М-холинолитиков может предупреждать потенциальные бронхоспастические реакции.

Карведилол возможно из-за его очень слабой α_1 -блокирующей способности и сильной неселективной β -блокаде может потенциально увеличивать бронхоспазм. Однако, у пациентов с ХСН карведилол не продемонстрировал ухудшение легочной функции. [254]. Комбинированные неселективные $\beta_{1,2}$ и α_1 -блокаторы (карведилол) могут применяться у пациентов ХОБЛ без обратимого компонента бронхообструкции. Альфа-адреноблокада может способствовать слабой бронходилатации. Эффект карведилола на легочную функцию сравнивался с метопрололом и бисопрололом у пациентов с ХОБЛ и ХСН – показано снижение ОФВ1 в группе карведилола и отсутствие динамики в группах метопролола и бисопролола у пациентов с ХОБЛ.

5.3.4. Сочетанное применение β_1 -адреноблокаторов и β_2 -агонистов

Показано, что повышенные уровни плазменного адреналина стимулируют десенсibilизацию β_2 -адренорецепторов через GPRK2 (G белок, связывающий рецептор киназы 2 путем фосфорилирования), что ведет к аресту и интернализации β_2 -адренорецептора [255].

В работе Rinaldi et al. на модели мышей с сердечной недостаточностью показано, что повышенные уровни плазменного адреналина приводят к значительному ослаблению релаксации дыхательных путей, эффекту, который восстанавливался при лечении метопрололом [256]. Те же исследователи также подтвердили, что совместное введение β_2 -агониста и β_1 -блокатора может влиять на ремоделирование сердца [257]. Они показали, что лечение индакатеролом или метопрололом значительно уменьшало размер инфаркта у крыс с сердечной недостаточности по сравнению с нелеченой контрольной группой. Комбинация индакатерола и

метопролола приводила к снижению АД, ЧСС, улучшила фракцию выброса, нормализовала систолический и диастолический размеры левого желудочка [258].

Эти данные хорошо вписываются в гипотезу Khan et al. [259], согласно которой одновременная синергетическая стимуляция β_2 -адреноцептора и блокада β_1 -адреноцептора может быть эффективной для увеличения прогениторных клеток сердца при пораженном сердце, что потенциально прокладывает путь для нового терапевтического подхода к лечению ХСН.

Так же высказывается предположение о том, что снижение симпатического тонуса и регуляция (up-регуляция) β_2 -адренорецепторов в легких могут быть возможными механизмами, с помощью которых β -адреноблокаторы проявляют положительные легочные эффекты у больных ХОБЛ в долгосрочной перспективе [260]. Длительное применение β -блокаторов позволяет сверхрегулировать (upregulate) β_2 -адренорецепторы в легких и тем самым снизить потребность в β_2 -агонистах [261].

Мета-анализ Salper et al. (2005) показал, что неселективные БАБ уменьшают, а кардиселективные БАБ улучшают эффект бронходилатации β_2 -агонистов вследствие сверхрегуляции β_2 -рецептора [262]. Постоянное использование БАБ повышает чувствительность β_2 -адренорецепторов к дальнейшей стимуляции посредством увеличения их плотности в целевых тканях. В результате, β -адреноблокаторы могут даже улучшать эффективность β_2 -агонистов во время обострения посредством потенцирования бронходилатационных эффектов. Этот парадоксальный терапевтический механизм еще широко не исследован [263,264]. Механизмы синергического взаимодействия β_1 -адреноблокаторов и β_2 -агонистов представлены на рисунке 7.

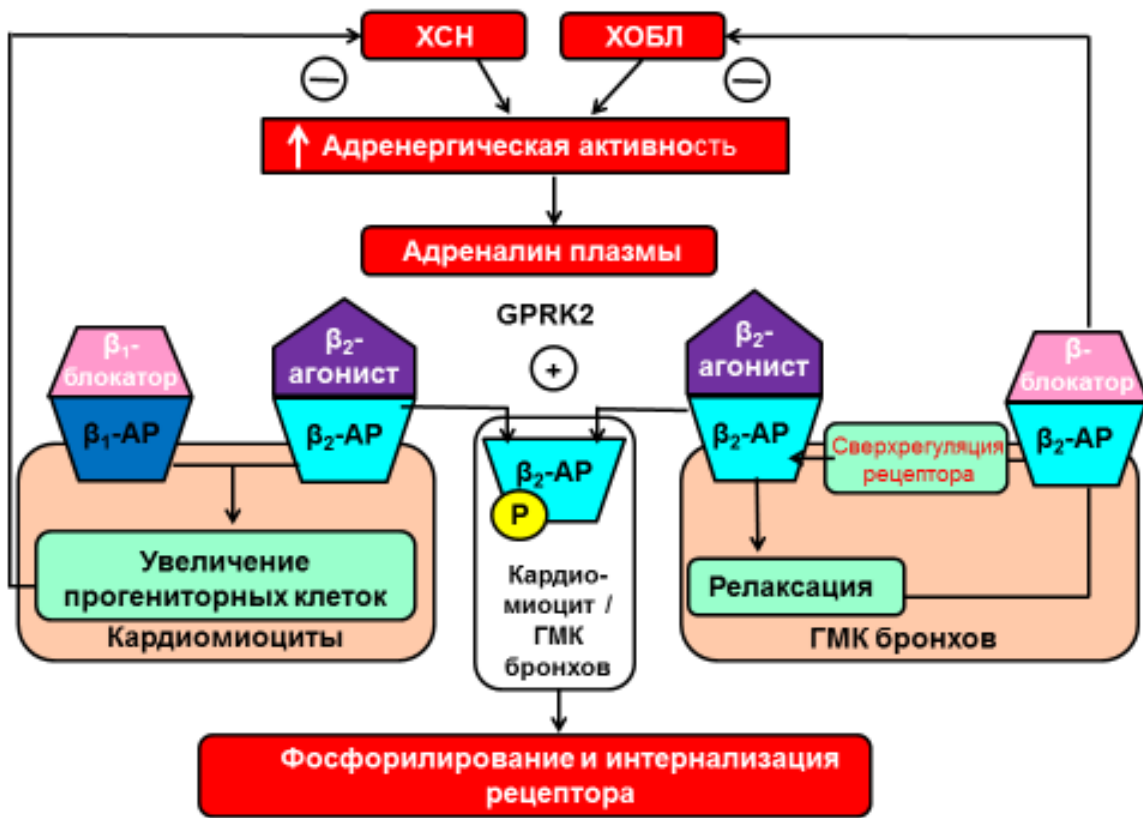


Рис. 7 Синергические эффекты комбинации β_1 -адреноблокаторов и β_2 -агонистов
 (адаптировано из Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Cardiovascular Diseases /M. Cazzola et al.// Drugs. – 2017.)

Ключевые положения. Блок 8.

Терапия СН у больных ХОБЛ - β_1 -адреноблокаторы и β_2 -агонисты

<ul style="list-style-type: none">• Гиперактивация симпато-адреналовой системой является основной патогенетической характеристикой и ХСН и ХОБЛ.
<ul style="list-style-type: none">• Показано, что назначение высокоселективных БАБ при ХОБЛ не способно значительно влиять на показатели бронхиальной проходимости ($ОФВ_1$), ответ на β_2-агонисты или респираторные симптомы.
<ul style="list-style-type: none">• Кардиоселективные БАБ, такие как метопролол, бисопролол, небиволол могут с успехом применяться при ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии. Неселективные БАБ противопоказаны.
<ul style="list-style-type: none">• Показаны положительные эффекты БАБ при ХОБЛ: снижение риска смерти, уменьшение частоты обострений.
<ul style="list-style-type: none">• Во время инициации терапии БАБ у пациентов ХОБЛ необходимо мониторировать симптомы (диспноэ, снижение толерантности к физическим нагрузкам, кашель), изменения в дозах принимаемых препаратов (бронходилататоры).
<ul style="list-style-type: none">• Принципы использования БАБ при ХОБЛ:<ol style="list-style-type: none">1. Использование высокоселективных препаратов2. Медленная титрация дозы β_1-блокаторов с 1-2 недельным интервалом до достижения поддерживающей дозы, особенно при обострении ХОБЛ3. Использование длительнодействующих М-холинолитиков с целью предупреждения потенциальных бронхоспастических реакций.
<ul style="list-style-type: none">• Показано, что длительное использование БАБ повышает чувствительность β_2-адренорецепторов к дальнейшей стимуляции посредством увеличения их плотности в целевых тканях. В результате β-адреноблокаторы могут улучшить эффективность β_2-агонистов с уменьшением дозы последних. Что открывает возможности для нового терапевтического подхода для терапии ХОБЛ и ХСН.



Рис.8 Терапевтические стратегии при ХОБЛ и СН

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХСН и ХОБЛ два общих гетерогенных, длительно текущих заболеваний со значительной заболеваемостью и смертностью. Кардио-респираторная коморбидность, в частности ХОБЛ и СН – это состояние высокого сердечно-сосудистого риска и риска смертности. Показана высокая распространенность этого коморбидного состояния. Существует проблема гиподиагностики СН на фоне ХОБЛ и наоборот. Диагноз как ХОБЛ, так и ХСН первоначально клинический и основан на анализе симптомов (в основном одышка при физической нагрузке или утомляемость) и признаков (такие как периферические отеки или повышение давления в яремных венах) в дальнейшем требует грамотного применения и интерпретации специфических методов обследования (спирометрия, бодиплетизмография, ЭХОКГ, натрийуретические пептиды). Дифференцировка между ХОБЛ и ХСН может быть сложна, но является очень важной для определения дальнейшей тактики ведения.

Необходимо использовать комплекс вмешательств, направленных на уменьшение сердечно-сосудистого риска в этой категории больных. Грамотное применение комбинированных терапевтических стратегий при ХОБЛ и СН с учетом потенциальных побочных

эффектов препаратов и межлекарственных взаимодействий способно оптимизировать качество жизни, снизить риск госпитализаций, улучшить прогноз (рис.8).

7. ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1. Диагностический алгоритм при СН с неострым началом



Адаптировано из - 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)/ European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200 doi:10.1093/eurheartj/ehw128.

Приложение 2. Определение СН с сохраненной (СНсФВ), промежуточной (СНпФВ) и низкой фракцией выброса (СНнФВ)

Определение СН с сохраненной (СНсФВ), промежуточной (СНпФВ) и низкой фракцией выброса (СНнФВ)				
Тип СН		СНнФВ	СНпФВ	СНсФВ
КРИТЕРИИ	1	Симптомы ± признаки	Симптомы ± признаки	Симптомы ± признаки
	2	ФВ ЛЖ < 40%	ФВ ЛЖ 40-49%	ФВ ЛЖ ≥ 50%
	3		1. Повышены уровни натрийуретических пептидов 2. Не менее одного дополнительного критерия: а) значимые структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ и/или дилатация ЛП) б) диастолическая дисфункция	1. Повышены уровни натрийуретических пептидов 2. Не менее одного дополнительного критерия: а) значимые структурные изменения сердца (гипертрофия ЛЖ и/или дилатация левого предсердия) б) диастолическая дисфункция

Адаптировано из - 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)/ European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200
doi:10.1093/eurheartj/ehw128.

Приложение 3. Шкала одышки mMRC
(Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC™)

Степень, баллы	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной местности
3	Тяжелая	Одышка заставляет делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной местности
4	Крайне тяжелая	Одышка не позволяет выходить из дома или появляется при одевании и раздевании

Приложение 4. Оценочный тест ХОБЛ (COPD Assessment Test - CAT™)

Я никогда не кашляю	0	1	2	3	4	5	Я постоянно кашляю
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0	1	2	3	4	5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	0	1	2	3	4	5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0	1	2	3	4	5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, возникает сильная одышка
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0	1	2	3	4	5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома
Я сплю очень хорошо	0	1	2	3	4	5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо
У меня много энергии	0	1	2	3	4	5	У меня совсем нет энергии

0 – 10 баллов – Незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента

11 – 20 баллов – Умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента

21 – 30 баллов – Сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента

31 – 40 баллов – Чрезвычайно сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента

Приложение 5. Алгоритм дифференциального подхода к терапии пациентов ХОБЛ различных фенотипов



Адаптировано из Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И., Чучалин А.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни лёгких: алгоритм принятия клинических решений. Пульмонология. 2017; 27(1):13-20.

Примечание: mMRC – шкала одышки (Medical Research Council Dyspnea Scale); CAT – оценочный тест ХОБЛ (COPD Assessment Test); ДДАХ – длительно действующий антихолинергический препарат; ДДБА – длительно действующий β_2 -агонист; ДДАХ/ДДБА – длительно действующий комбинированный препарат АХ+БА; ИГКС/ДДБА – длительно действующая комбинация ИГКС и ДДБА; ДДАХ/ДДБА/ИГКС – комбинация трёх препаратов длительного действия (2-х бронходилататоров и ингаляционного стероида)

Приложение 6. Перечень основных лекарственных препаратов, зарегистрированных в России и применяемых для базисной терапии больных ХОБЛ

Препараты	Разовые дозы			Длительность действия (часы)
	Для ингаляции (устройство, мкг)	Для небулайзерной терапии (мг/мл)	Внутрь (мг)	
БЕТА-2-АГОНИСТЫ (β2-АГОНИСТЫ)				
Короткодействующие (КДБА)				
Фенотерол	100-200 (ДАИ)			4 – 6
Сальбутамол	200 (ДАИ)	2,5 – 5,0	4	4 – 6
Длительно действующие (ДДБА)				
Формотерол	4,5 – 12 (ДАИ, ДПИ)			12
Индакатерол	150 – 300 (ДПИ)			24
АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ				
Короткодействующие (КДАХ)				
Ипратропия бромид	40 – 80 (ДАИ)	0,25 – 0,50		6 – 8
Длительно действующие (ДДАХ)				
Тиотропий	18 (ДПИ), 5 (Респимат)			24
Гликопирроний	50 (ДПИ)			24
Аclidиний	322 (ДПИ)			12
Умеклидиний	55 (ДПИ)			24
ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ (ИГКС)				
Беклометазон	50 – 500 (ДАИ)	0,2 – 0,4		12
Будесонид	100, 200, 400 (ДПИ)	0,25; 0,5; 1,0		12
Флутиказона пропионат	50 – 500 (ДАИ)			12

Препараты	Разовые дозы			Длительность действия (часы)
	Для ингаляции (устройство, мкг)	Для небулайзерной терапии (мг/мл)	Внутрь (мг)	
ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ БРОНХОЛИТИКОВ				
Короткодействующие (КДБА+КДАХ)				
Фенотерол/ипратропий	100/40 – 200/80 (ДАИ)	1,0/0,5		6 – 8
Сальбутамол/ипратропий		2,5/0,5		6 – 8
Длительно действующие (ДДАХ+ДДБА)				
Гликопирроний/индакатерол	50/110 (ДПИ)			24
Тиотропий/олодатерол	2,5/2,5 (Респимат)			24
Умеклидиний/вилантерол	55/22 (ДПИ)			24
ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ БРОНХОЛИТИК/ИГКС				
Формотерол/будесонид	4,5 /160; 9/320 (ДПИ)			12
Формотерол/беклометазон	6/100 (ДАИ)			12
Формотерол/мометазон	5/50; 5/100; 5/200 (ДАИ)			12
Сальметерол/флутиказон	50/250; 500 (ДПИ); 25/250 (ДАИ)			12
Вилантерол/флутиказон	22/92; 22/184 (ДПИ)			24
ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 4 ТИПА (ИФДЭ-4)				
Рофлумиласт			500	24

Приложение 7. Тактика ведения пациентов со сниженной фракцией ЛЖ



Адаптировано из - 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)/ European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200 doi:10.1093/eurheartj/ehw128.

8. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ