

КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

О.М. Урясьев, Ю.А. Панфилов, М.А. Гранаткин, А.А. Пыко

*ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра факультетской терапии с курсом терапии ФДПО*

В статье представлены современные данные по коморбидности при хронической обструктивной болезни легких. Приведены особенности патогенеза, клинических проявлений, диагностики и оценки прогноза пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии сопутствующей патологии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидная патология.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-2(74)-174-177

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND COMORBIDITY

O.M. Uryasyev, Y.A. Panfilov, M.A. Granatkin, A.A. Pyko

*FSBEI HE «I.P. Pavlov Ryazan State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
Department of faculty therapy with the course of therapy FDPO*

The article discusses comorbid diseases that occur in chronic obstructive pulmonary disease, which are considered in the context of «comorbid pathology». The pathogenesis of associated diseases and its relationship with the underlying disease is shown.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, comorbid pathology.

Сопутствующие заболевания, в особенности сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) все чаще рассматриваются в контексте «коморбидная патология» и имеют намного больше общих механизмов, чем просто наличие факторов риска, таких как курение сигарет.

Коморбидный фон пациентов с ХОБЛ отягощен отнюдь не меньше, чем у «сосудистых» больных, при этом очевидно, что ХОБЛ в свою очередь по ряду клинических и лабораторных показателей усугубляет клиническое течение абсолютного большинства известных сегодня заболеваний [3].

В последние годы были выявлены сложные механизмы взаимодействия сопутствующих патологий при ХОБЛ. Они не ограничиваются структурными, сосудистыми и генетическими факторами, а связаны с хроническим системным воспалением (ХСВ).

Хроническое системное воспаление – это типовой мультисиндромный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах – и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях.

Реакция микрососудов (особенно посткапиллярных венул) носит тотальный характер и влияет на абсолютно все органы, в связи с чем можно заключить, что микроциркуляторные расстройства являются ключевыми составляющими ХСВ. Кроме того, ХСВ проявляется окислительным стрессом,

повышением концентраций циркулирующих цитокинов и активацией многочисленных клеток воспаления, синтезирующих собственные медиаторы.

Основная причина распространения воспаления у пациентов с ХОБЛ – недостаточное ограничение очага воспаления, в связи с многолетним триггерным воздействием на бронхи и легкие повреждающих агентов и, в частности, табачного дыма.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Расширить представления врачей о коморбидном течении ХОБЛ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по коморбидности при хронической обструктивной болезни легких. Описаны особенности патогенеза, клинических проявлений, диагностики и оценки прогноза пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при наличии сопутствующей патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ХОБЛ и артериальная гипертензия. Наибольшее число дебюта заболеваемости изолированной ХОБЛ выявлено в возрасте 50–59 лет, тогда как дебют заболеваемости ХОБЛ + АГ пришелся на возраст 60–69 лет. Средний возраст начала заболевания ХОБЛ составил (59,0 ± 8,3) года, ХОБЛ + АГ – (66,9 ± 8,0) года. Средняя длительность заболевания у пациентов с ХОБЛ была (6,7 ± 3,5) года, ХОБЛ + АГ – (6,5 ± 3,0) года [1].

У больных ХОБЛ наблюдается средний, высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (РССО) с преобладанием последнего. У больных ХОБЛ с АГ встречаются те же категории рисков с преобладанием очень высокого, который присутствует значительно чаще, чем у больных ХОБЛ без АГ [2].

Коморбидное течение ХОБЛ с АГ имеет свои клинические особенности. Сопутствующая патология, являясь одной из составляющих полиморбидного комплекса, отражает, с одной стороны, патогенетическую связь ХОБЛ и АГ, а с другой – оказывает взаимоотношающее влияние. Поэтому при коморбидном течении ХОБЛ и АГ необходимо не только прогнозировать возможность наличия большого количества сопутствующих заболеваний, но и учитывать РССО и общий прогноз, особенно при III степени АГ.

ХОБЛ и атеросклероз. В последние годы получены новые данные о патофизиологических связях между атеросклерозом и ХОБЛ, в основе которых лежат такие явления, как персистенция системного воспалительного ответа, оксидативный стресс и гипоксемия. Гипоксия, развивающаяся при хронической бронхообструкции в условиях недостаточной оксигенации, способствует еще большему повышению потребности миокарда в кислороде и дальнейшему ухудшению микроциркуляции.

У больных ХОБЛ, имеющих 5 и более обострений в течение года, риск ИМ увеличивается примерно в 5 раз [8], однако данных о том, какие именно категории больных ХОБЛ имеют наибольший риск развития инфаркта миокарда и по какой причине, в литературе недостаточно.

ХОБЛ и сердечная недостаточность. Впервые выявленная левожелудочковая сердечная недостаточность после комплексного обследования диагностируется у каждого пятого пациента с ХОБЛ. При этом каждый третий пациент с сердечной недостаточностью страдает обструктивными нарушениями функции легких [12]. Сопутствующие обструктивные вентиляционные расстройства при острой сердечной недостаточности полностью обратимы в половине случаев через шесть месяцев. Однако начальная гиперинфляция имеет прогностическое значение для диагностики ХОБЛ [6]. Повышенные концентрации мозгового натрийуретического пептида выше 500 пг/мл с большей вероятностью могут быть причиной левожелудочковой сердечной недостаточности. В то время как дифференциальная диагностика легочных заболеваний связана с уровнем мозгового натрийуретического пептида ниже 100 пг/мл. Оценка истории болезни пациента, а также клинических признаков может быть полезна при дифференциальной диагностике. Например, острые обострения ХОБЛ часто приводят к апикальным

и вентральным хрипам. Напротив, альвеолярный отек из-за декомпенсации левого отдела сердца приводит к появлению мелких крепитаций, а также хрипов в нижних отделах легких.

ХОБЛ и диабет. При ХОБЛ увеличивается риск развития диабета, о чем свидетельствуют данные исследования здоровья медсестер – перспективное клиническое исследование, с относительным риском 1,8 (95 % CI 1.1–2.8) и относительным риском 1,21 (95 % CI 1.20–1.23) в других популяционных исследованиях [16]. Увеличение возникновения диабета связано с использованием стероидов, в том числе ингаляционных, что подтверждается данными исследования [17], показывающими риск развития диабета у больных с высокими дозами стероидов. Наличие диабета у больных с ХОБЛ увеличивает риск смерти в три раза (HR 3,02; 95 % CI 1.69–5.40) [9].

ХОБЛ и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Частота развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни выше у больных с ХОБЛ, чем у населения в целом. Интерес к этой коморбидности растет из-за его постоянной связи с более частыми обострениями ХОБЛ, более высокими затратами [5] и снижением качества жизни пациентов в разных исследованиях [5, 10, 13]. Существует много потенциальных, но недоказанных механизмов развития данной коморбидности. Причиной может быть хроническая микроаспирация, изменение трансдиафрагмального давления, патологические модели глотания и подвижность пищевода [15]. Другой интересный механизм, но не доказанный – изменения в микробиоме легких [14]. Можно сделать вывод, что фармакологическое лечение данной коморбидности может привести к лучшим исходам ХОБЛ.

ХОБЛ и истощение. Кахексия – частый спутник больных ХОБЛ. «Необъяснимое» снижение массы тела встречается у 10–15 % больных с легкими и среднетяжелыми стадиями ХОБЛ и у 50 % больных – с тяжелыми (то есть при наличии хронической гипоксемии). Основная причина этого – потеря мышечной массы, в то время как уменьшение жировой массы имеет меньшее значение. Считается, что в развитии кахексии недостаточное потребление пищи играет относительно небольшую роль (за исключением эпизодов обострения заболевания).

Большее значение имеет увеличение базального метаболического уровня. Причиной повышенного базального метаболического уровня может быть увеличение потребления кислорода ($V'O_2$) дыхательными мышцами вследствие возрастания работы дыхания. Однако и другие, «нереспираторные», скелетные мышцы также характеризуются высоким $V'O_2$. Среди причин высокого $V'O_2$ обсуждается роль системного воспаления, гипоксии, некоторых лекарственных препаратов, которые часто принимают больные ХОБЛ (β_2 -агонисты).

Снижение индекса массы тела (ИМТ) является независимым фактором риска смерти больных ХОБЛ, так как прямо пропорционально падению тощей (то есть свободной от жира) массы тела уменьшаются сила и выносливость скелетных мышц, а также сократимость диафрагмы. В связи с этим для больных ХОБЛ разработан индекс BODE, который для определения прогноза у данной категории пациентов, кроме таких показателей, как объем форсированного выдоха за первую секунду, тест 6-минутной ходьбы, балл шкалы одышки mMRC, учитывает ИМТ. Таким образом, остается открытым вопрос: до какого значения ИМТ под влиянием проводимой терапии целесообразно снижать вес больным ХОБЛ, имеющим ожирение? Ведь эти пациенты более чем в 70 % случаев длительно принимают сахароснижающие препараты, способствующие потере веса. До какого показателя безопасно снижать массу у больных, ИМТ которых находится в пределах нормальных значений? Ответить на эти вопросы смогут клинические исследования, результатом которых должны стать создание и внедрение комплексного алгоритма контроля над изменением веса коморбидных пациентов с ХОБЛ на фоне проводимой терапии.

ХОБЛ и остеопороз. Частота встречаемости остеопороза при ХОБЛ, согласно официальным данным Российского респираторного общества, составляет 28–34 %.

Патофизиологические аспекты костного ремоделирования и формирования остеопенического синдрома при ХОБЛ связаны с рядом цитокинов «раннего ответа» (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО) и адипокинов, синтезируемых жировой тканью (лептин, адипонектин). Доказано, что ИЛ-6 играет центральную роль в патогенезе остеопороза с повышенной резорбцией костной ткани [7]. Цитокины, подобные ИЛ-6, играют важную роль в гомеостазе костной ткани, стимулируя развитие остеокластов. Избыточный синтез остеокластов на фоне системного воспаления и повышенных титров ИЛ-6 приводит к недостаточной для заполнения костных полостей пролиферации остеобластов. Доказано, что ИЛ-1, ИЛ-11 и макрофагальный колониестимулирующий фактор являются более сильными триггерами костной резорбции, чем паратиреоидный гормон.

Говоря о цитокинах, не стоит забывать о дефиците массы тела, миопатиях, ограничении физической активности (гипомобильности и гиподинамии), а также курении – все эти факторы вносят дополнительный вклад в развитие «пульмогенной» остеопении.

Для своевременного предупреждения переломов у всех пациентов с ХОБЛ и БА необходимо проводить оценку факторов риска остеопороза и падений, выполнять расчет 10-летней вероятности переломов по методу FRAX с целью принятия

решения о начале терапии и рекомендовать больным проведение денситометрии, при доступности данной методики [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопутствующие заболевания, в первую очередь ССЗ, часто встречаются у пациентов с ХОБЛ и приводят к более тяжелому течению основного заболевания и ухудшению качества жизни и прогноза для больного.

Будущие диагностические и терапевтические стратегии должны руководствоваться интегративной перспективой, а также уточнением фенотипа ХОБЛ.

Недостаточно объяснить существование коморбидной патологии присутствием факторов риска, необходимо также определять общие механизмы развития данных состояний. Это позволит выработать пациентоориентированную модель лечения, что благоприятным образом скажется на прогнозе для пациента с ХОБЛ и коморбидной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатова Г.Л., Пустовалова И.А. Оценка качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне артериальной гипертензии // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2014. – Т. 3, № 26. – С. 48–50.
2. Смирнова Л.Е., Смирнова Е.Н., Шехаб Л.Х. Клинические особенности коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии // Верхневолжский медицинский журнал. – 2018. – Т. 17. – С. 7–10.
3. Урясьев О.М., Варварин В.М. К вопросу о патогенезе нарушений сердечного ритма при обструктивных заболеваниях лёгких // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2008. – Вып. 2. – С. 140–146.
4. Урясьев О.М., Шаханов А.В. Остеопороз при бронхообструктивных заболеваниях // Наука молодых (Eruditio juvenium). – 2013. – № 3. – С. 60–67.
5. Ajmera M., et al. Explaining the increased health care expenditures associated with gastroesophageal reflux disease among elderly Medicare beneficiaries with chronic obstructive pulmonary disease: a cost-decomposition analysis // International journal of chronic obstructive pulmonary disease. – 2014. – Vol. 9. – P. 339–348.
6. Brenner S., et al. Airway obstruction in systolic heart failure – COPD or congestion? // International journal of cardiology. – 2013. – Vol. 168, no. 3. – P. 1910–1916.
7. Coin A., et al. Predictors of low bone mineral density in elderly males with chronic obstructive pulmonary disease: the role of body mass index // The aging male: the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male. – 2010. – Vol. 13, no. 2. – P. 142–147.
8. Donaldson G.C., et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD // Chest. – 2010. – Vol. 137, no. 5. – P. 1091–1097.
9. Gudmundsson G., et al. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries // International journal of chronic obstructive pulmonary disease. – 2012. – Vol. 7. – P. 571–576.

10. Hurst J.R., et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // The New England journal of medicine. – 2010. – Vol. 363, no. 12. – P. 1128–1238.

11. Kim J., et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study // BMC pulmonary medicine. – 2013. – Vol. 13. – P. 51.

12. Macchia A., et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD // The European respiratory journal. – 2012. – Vol. 39, no. 1. – P. 51–58.

13. Martinez C.H., et al. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPD Gene cohort // Respiratory research. – 2014. – Vol. 15. – P. 62.

14. Martinez F.J., Erb-Downward J.R., Huffnagle G.B. Significance of the microbiome in chronic obstructive pulmonary disease // Annals of the American Thoracic Society. – 2013. – Vol. 10. – P. S170–S179.

15. Secombe J., et al. Esophageal motor disease and reflux patterns in patients with advanced pulmonary disease undergoing lung transplant evaluation // Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society. – 2013. – Vol. 25, no. 8. – P. 657–663.

16. Sode B.F., Dahl M., Nordestgaard B.G. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals // European heart journal. – 2011. – Vol. 32, no. 19. – P. 2365–2375.

17. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression // The American journal of medicine. – 2010. – Vol. 123, no. 11. – P. 1001–1006.

4. Uryas'ev O.M., Shakhanov A.V. Osteoporoz pri bronkhoostruktivnykh zabolevaniyakh [Osteoporosis with broncho-obstructive diseases]. *Nauka molodykh (Eruditio juvenium)* [Science of the young (Eruditio juvenium)], 2013, no. 3, pp. 60–67. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Ajmera M., et al. Explaining the increased health care expenditures associated with gastroesophageal reflux disease among elderly Medicare beneficiaries with chronic obstructive pulmonary disease: a cost-decomposition analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2014, vol. 9, pp. 339–348.

6. Brenner S., et al. Airway obstruction in systolic heart failure – COPD or congestion? *International journal of cardiology*, 2013, vol. 168, no. 3, pp. 1910–1916.

7. Coin A., et al. Predictors of low bone mineral density in elderly males with chronic obstructive pulmonary disease: the role of body mass index. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*, 2010, vol. 13, no. 2, pp. 142–147.

8. Donaldson G.C., et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*, 2010, vol. 137, no. 5, pp. 1091–1097.

9. Gudmundsson G., et al. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 2012, vol. 7, pp. 571–576.

10. Hurst J.R., et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*, 2010, vol. 363, no. 12, pp. 1128–1238.

11. Kim J., et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and gastroesophageal reflux disease: a national cross-sectional cohort study. *BMC pulmonary medicine*, 2013, vol. 13, p. 51.

12. Macchia A., et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *The European respiratory journal*, 2012, vol. 39, no. 1, pp. 51–58.

13. Martinez C.H., et al. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPD Gene cohort. *Respiratory research*, 2014, vol. 15, p. 62.

14. Martinez F.J., Erb-Downward J.R., Huffnagle G.B. Significance of the microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of the American Thoracic Society*, 2013, vol. 10, pp. S170–S179.

15. Secombe J., et al. Esophageal motor disease and reflux patterns in patients with advanced pulmonary disease undergoing lung transplant evaluation. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 2013, vol. 25, no. 8, pp. 657–663.

16. Sode B.F., Dahl M., Nordestgaard B.G. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals. *European heart journal*. – 2011, vol. 32, no. 19, pp. 2365–2375.

17. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *The American journal of medicine*, 2010, vol. 123, no. 11, pp. 1001–1006.

REFERENCES

1. Ignatova G.L., Pustovalova I.A. Otsenka kachestva zhizni patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh na fone arterial'noy gipertenzii [Assessment of the quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease on the background of arterial hypertension]. *Vestnik Chelyabinskoy oblastnoy klinicheskoy bol'nitsy* [Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital], 2014, vol. 3, no. 26, pp. 48–50. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Smirnova L.E., Smirnova E.N., Shekhab L.Kh. Klinicheskie osobennosti komorbidnogo techeniya khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'i legkikh i arterial'noy gipertenzii [Clinical features of comorbid chronic obstructive pulmonary disease and hypertension]. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal* [Verkhnevolzhsky Medical Journal], 2018, vol. 17, pp. 7–10. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Uryas'ev O.M., Varvarin V.M. K voprosu o patogeneze narusheniy serdechnogo ritma pri obstruktivnykh zabolevaniyakh legkikh [To the question of the pathogenesis of cardiac arrhythmias in obstructive pulmonary diseases]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlova], 2008, iss. 2, pp. 140–146. (In Russ.; abstr. in Engl.).

Контактная информация

Урясьев Олег Михайлович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом терапии ФДПО, проректор по учебной работе, Рязанский государственный медицинский университет, e-mail: uryasev08@yandex.ru