

*На правах рукописи*

**БЕККЕР**  
**Ксения Николаевна**

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ  
И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ  
ХРОНИЧЕСКИХ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ  
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Пермь - 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор,  
член-корр. РАН

**Мишланов Виталий Юрьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Хамитов Рустэм Фидагиевич**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, заведующий

**Чичерина Елена Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, заведующая

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26 и на сайтах [www.psmu.ru](http://www.psmu.ru), [vak.minobrnauki.gov.ru/main](http://vak.minobrnauki.gov.ru/main)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор медицинских наук, профессор

**Баландина Ирина Анатольевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) широко распространена среди взрослого населения развитых стран. Высокая заболеваемость закономерно сопровождается социальными и экономическими потерями, а неуклонно прогрессирующее течение, в сочетании с частыми обострениями ХОБЛ, приводит к сокращению продолжительности жизни и высокой смертности (Чучалин А. Г., 2017; Chapman K. R. et al., 2006). Во время проведения Конгресса по болезням органов дыхания в 2014 г. российскими экспертами в области пульмонологии было объявлено о распространенности ХОБЛ на территории Российской Федерации, которая может достигать 15,3%.

ХОБЛ и ишемическая болезнь сердца в сочетании в структуре заболеваемости среди старших возрастных групп населения экономически развитых стран составляют до 62%. Уровень смертности от данных заболеваний – более 50% (Симонова Ж. Г., Тарловская Е. И., 2003; Коррейя Л. Л. и соавт., 2013; Хамаева А. А. и соавт., 2012).

В проводимых крупномасштабных исследованиях, посвященных эпидемиологии ХОБЛ, продемонстрированы значимые причины смертельных исходов пациентов, среди которых особо выделяются дыхательная недостаточность и патология сердечно-сосудистой системы. Данные причины встречаются не менее чем в 50% летальных случаев больных с основным диагнозом ХОБЛ (Sin D. D., Man S. F., 2003; Гайнитдинова В. В. и соавт., 2016). Так, например, клиническое исследование Lung Health Study продемонстрировало зависимость сердечно-сосудистых событий от показателей функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ. Прогрессирующее снижение спирометрического показателя ОФВ<sub>1</sub> влекло за собой повышение кардиоваскулярной смертности (Авдеев С. Н. и соавт., 2008; Anthonisen N. R. et al., 2002).

Экстрапульмональные проявления, которые в последние годы все шире обсуждаются, позволяют определять ХОБЛ как заболевание с системными нарушениями. К наиболее изученным внелегочным эффектам относятся нарушения обмена веществ и опорно-двигательного аппарата. Скелетные

мышцы ослабевают и становятся менее функциональными, костная структура теряет эластичность и становится хрупкой, медленными темпами, но прогрессивно снижается масса тела. К системным эффектам ХОБЛ могут быть отнесены кардиоваскулярные проявления - формирование атеросклероза и, как следствие, возникновение ишемической болезни сердца; развитие эндотелиальной дисфункции, приводящей к повышению артериального давления; хроническое легочное сердце (Кароли Н. А. и соавт., 2007; Agustí A., Noguera A., Sauleda J., 2003).

Не все вопросы коморбидности до конца изучены. Наша работа направлена, в том числе и на установление дополнительных взаимосвязей между различными фенотипами ХОБЛ (характеризующимися различной степенью выраженности симптомов и частоты обострений) и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В связи с большой распространенностью сочетанной патологии, высокой смертностью пациентов особую значимость приобретают особенности клинического течения и взаимовлияния сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ, проблемы рационального лечения и динамического наблюдения за больными в реальной клинической практике. Изучение данных вопросов стало возможным с внедрением электронного регистра бронхообструктивных заболеваний. Анализ клинического регистра позволил разработать алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, улучшить клинические проявления и качество жизни, а с учетом индекса коморбидности оценить прогноз каждого пациента. На основе вышесказанного нами были сформулированы цель и задачи исследования.

### **Цель исследования**

изучить особенности клинического течения, взаимовлияния сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких и провести анализ практики лекарственной терапии на основе данных регистра больных в Пермском крае.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать заболеваемость и смертность от хронической обструктивной болезни легких в Пермском крае.

2. Изучить особенности сочетанного течения сердечно-сосудистых и хронических бронхообструктивных заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких и хронический бронхит с обструктивным компонентом) в зависимости от состояния функции внешнего дыхания.
3. Изучить частоту ассоциированного течения сердечно-сосудистой патологии у пациентов с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких и оценить индекс коморбидности.
4. Оценить влияние лекарственной терапии на динамику клинических симптомов.
5. Разработать алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких с сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе данных электронного регистра.

### **Научная новизна**

Впервые был предложен метод автоматического заполнения электронного регистра больных ХОБЛ и хроническим бронхитом с обструктивным компонентом. Нами использована программа для ПК «Электронная поликлиника» [55], которая включала интерактивные опросники для пациентов. Исследование эффективности применения интерактивного анкетирования программы «Электронная поликлиника» для оценки симптомов респираторных заболеваний проводилось проф. Мишлановым В. Ю и соавт. в 2016 году (Мишланов В. Ю. и соав., 2016).

Разработана схема электронного регистра пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хроническим бронхитом с обструктивным компонентом, включающего такие разделы как паспортная часть, клинические данные, данные спирометрии и медикаментозные схемы лечения. Проведена оценка практического применения регистра.

Установлено, что ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность достоверно чаще встречаются у пациентов с хроническим бронхитом (22,2% и 16,9%) по сравнению с 16% и 11,5% при хронической обструктивной болезни легких. Среди больных с ХОБЛ коморбидность преобладает в группах с фенотипами D с выраженными симптомами и частыми обострениями (54,6%) и B с выраженными симптомами и редкими обострениями

(ишемическая болезнь сердца - 24,6%; хроническая сердечная недостаточность - 14,8%). Вместе со снижением объема форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ1) и увеличением степени тяжести хронической обструктивной болезни легких, имеется тенденция к нарастанию доли больных с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью (при крайне тяжелой степени хронической обструктивной болезни легких ишемическая болезнь сердца встречается в 5 раз, а хроническая сердечная недостаточность в 6 раз чаще, чем при легкой степени тяжести).

По нашим данным, в клинической практике преобладают пациенты с выраженными симптомами и частыми обострениями хронической обструктивной болезни легких и хронического бронхита с обструктивным компонентом. Сравнительный анализ лекарственной терапии среди данных пациентов показал недостаточное применение современных длительно действующих бронходилатирующих препаратов. Впервые проведен анализ влияния программ лекарственной терапии на клиническое течение ХОБЛ в динамике. Установлено, что пациенты, получавшие современные комбинации длительно действующих бронходилататоров и ингаляционных глюкокортикостероидов (в двойной или тройной схемах терапии), демонстрировали снижение количества обострений заболевания в течение года, имели достоверную динамику уменьшения выраженности одышки по шкале Modified Medical Research Council (mMRC).

С учетом особенностей клинического течения хронической обструктивной болезни легких у больных, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, что, прежде всего, проявляется влиянием на выраженность одышки, предлагаем изменить алгоритм ведения пациентов. План динамического наблюдения для пациентов ХОБЛ с выраженными симптомами и частыми обострениями (фенотип D) и с выраженной одышкой без частых обострений (фенотип B) целесообразно дополнить консультацией врача кардиолога, проведением эхокардиографии и вакцинацией против пневмококковой инфекции и гриппа.

### **Практическая значимость работы**

В практику внедрены электронный клинический регистр пациентов хронической обструктивной болезнью легких и хроническим бронхитом с обструктивным компонентом, алгоритм оптимизации динамического наблюдения больных с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Внедрение в клиническую практику электронного регистра и алгоритма ведения больных позволило выделять пациентов с преимущественной кардиоваскулярной патологией. В результате анализа лекарственной бронхолитической терапии и ее влияния на выраженность одышки и частоту обострений в динамике появилась возможность выделить больных, нуждающихся в дополнительной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, при неэффективности соблюдения основных рекомендаций по ведению ХОБЛ.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В Пермском крае отмечается высокий уровень заболеваемости и смертности от хронической обструктивной болезни легких, обусловленный преобладанием пациентов с выраженными симптомами и частыми обострениями бронхообструктивного заболевания в сочетании с сердечно-сосудистой патологией, недостаточным применением современных длительно действующих бронходилатирующих препаратов.
2. Сердечно-сосудистые заболевания являются частым спутником хронической обструктивной болезни легких и хронического бронхита с обструктивным компонентом. Частота ассоциированного течения ХОБЛ с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью увеличивается по мере снижения показателей функции внешнего дыхания.
3. Применение современных длительно действующих бронходилатирующих препаратов и вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции уменьшает выраженность симптомов и эффективно влияет на снижение частоты обострений ХОБЛ.

### **Апробация работы и публикации**

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Актуальные вопросы респираторной медицины (Пермь, 2017); XXVIII Национальном Конгрессе по болезням органов

дыхания (Москва, 2018); 91-й итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, 2018); научном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (2018).

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них – 4 в рекомендованных ВАК печатных изданиях.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Основная идея, планирование научной работы, включая формулировку рабочей гипотезы, определение методологии и общей концепции диссертационного исследования проводились при непосредственном участии автора совместно с научным руководителем, дизайн исследования разработан лично диссертантом.

Статистическая обработка первичных данных, интерпретация и анализ полученных результатов, написание и оформление рукописи диссертации, представление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов на конференциях и конгрессе осуществлялись соискателем лично.

### **Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета**

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР № государственной регистрации 115030310059.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные теоретические и практические положения, сформулированные в диссертации, внедрены в рабочие программы учебного процесса на кафедре пропедевтики внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких с сердечно-сосудистыми заболеваниями внедрен в работу терапевтического,



пульмонологического, кардиологического отделений ГАУЗ ПК «ГКБ№4» г. Перми.

Электронный регистр пациентов хронической обструктивной болезнью легких и хроническим бронхитом внедрен в практическую деятельность компанией, разрабатывающей информационные технологии для здравоохранения ООО «Сван», и используется при динамическом наблюдении пациентов с ХОБЛ в условиях работы Единой информационной системы здравоохранения Пермского края.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 128 страницах, иллюстрирована 20 таблицами и 11 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, собственных наблюдений, обсуждения результатов исследования, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список содержит 190 источников, из них 93 представлены отечественными и 97 иностранными авторами.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Дизайн исследования**

Исследование проводилось в течение 2017-2019 гг. на базе ГАУЗ ПК «ГКБ№4» г. Перми, на кафедре пропедевтики внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России.

Объектами исследования стали пациенты из разных районов Пермского края, которые наблюдались врачами первичного звена с диагнозами хроническая обструктивная болезнь легких и хронический бронхит. Часть больных, требующих уточнения течения заболевания, были консультированы специалистами врачами-пульмонологами очно или с применением технологий электронной медицины, а именно с использованием Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения, с изучением электронных историй болезни, и проведением телемедицинских консультаций.

В результате реализации консультирования пациентов нами была разработана схема электронного клинического регионального регистра, объединяющего больных хронической обструктивной болезнью легких и хроническим бронхитом с обструктивным компонентом. Данная схема была разослана в медицинские учреждения Пермского края и заполнена на основе

отчетов медицинских организаций, а также данных интерактивного электронного опросника программы для ПК «Электронная поликлиника».

Среди пациентов с бронхообструктивными заболеваниями мы проанализировали структуру и частоту встречаемости сопутствующей патологии, изучили особенности сочетанного течения с сердечно-сосудистыми заболеваниями, как наиболее распространенными. Нами проведены анализ частоты применения различных программ медикаментозного лечения бронхообструктивных заболеваний и оценка влияния лекарственной терапии на динамику клинических симптомов. Оценены изменения выраженности одышки в баллах по шкале mMRC, количество обострений за год и функция внешнего дыхания по данным спирометрии в динамике, путем сопоставления данных регистра больных за 2016 и 2017 гг.

В результате анализа регистра, включающего больных с бронхообструктивными заболеваниями, был предложен алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Характеристика изучаемых групп пациентов и методы исследования**

Клинический материал представлен пациентами, включенными в регистр больных хронической обструктивной болезнью легких и хроническим бронхитом с обструктивным компонентом. Клинический регистр составлен на основе отчетов 44 медицинских организаций Пермского края, данных интерактивного электронного опросника пациентов в программе «Электронная поликлиника» и телемедицинского консультирования. Регистр включал сведения о количестве больных с ранее установленным диагнозом ХОБЛ и хронический бронхит, паспортную часть, данные антропометрии, клинические данные: балльная оценка одышки по шкале mMRC, количество обострений за прошедший год, степень тяжести заболевания и дыхательной недостаточности, данные спирометрии (ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ПСВ), группы лекарственных препаратов, применяемые больными, наличие сопутствующих заболеваний.

Всего было проанализировано 4228 клинических случаев. Среди них мужчин 2783, женщин 1445, средний возраст составил 66±11 лет. Оценив показатели функции внешнего дыхания, мы выделили 2 группы больных: с

подтвержденным диагнозом ХОБЛ (ОФВ1/ФЖЕЛ<0,7 в постбронходилатационном тесте - группа 1), в которую вошли 999 пациентов, среди них мужчин 718 и 281 женщин. Средний возраст больных  $67\pm 10$  лет. В качестве бронходилатационного препарата при проведении теста использовался бета2-агонист короткого действия сальбутамол в дозе 400 мкг с измерением бронходилатационного ответа через 15 минут. И группа 2 - больные с хроническим бронхитом и наличием обструктивного компонента (ОФВ1/ФЖЕЛ>0,7, ОФВ1<80%) - 1534 человека. Мужчин в группе было 1032, женщин 502. Средний возраст составил  $65\pm 11$  лет. Обе группы сопоставимы между собой по соотношению полов, среднему возрасту пациентов. Выделение группы больных хроническим бронхитом с обструктивным компонентом выполнено на основе клинических и спирометрических критериев в соответствии с решением, принятым в ходе обсуждения результатов работы на XXVIII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания на Круглом столе, председатель проф. С. И. Овчаренко. Критерии исключения из исследования – пациенты, у которых отсутствовали данные спирометрии и клинические симптомы (одышка и кашель) объяснялись исключительно наличием онкологического заболевания органов дыхания или сердечно-сосудистой патологией.

Пациентов с хронической обструктивной болезнью легких мы разделили на основе количества обострений за год и шкалы одышки mMRC на фенотипы А, В, С, и D, согласно рекомендациям Европейского респираторного общества (GOLD, 2018). Аналогичный подход фенотипирования мы применили и к больным группы 2 с хроническим бронхитом и обструктивным компонентом и выделили подгруппы пациентов без выраженных симптомов с редкими обострениями (А), с выраженными симптомами и редкими обострениями (В), без выраженных симптомов с частыми обострениями (С), с выраженными симптомами и частыми обострениями (D). Пациенты имели выраженные симптомы ХОБЛ или хронического бронхита с обструктивным компонентом, если суммарный балл по шкале одышки  $\geq 2$ , о частых обострениях свидетельствовали  $\geq 2$ -х госпитализаций по поводу бронхообструктивного заболевания в год. Больные, у которых нет необходимых данных для

определения фенотипа: 194 в группе 1 и 402 человека в группе 2 - были исключены из анализа (19,4% в группе 1 и 26,2% в группе 2).

Исследование выполнено в соответствии с поставленными в работе целью и задачами.

Сбор, хранение и статистическую обработку данных осуществляли с помощью специализированного программного обеспечения Statistica 13.0. Используются методы анализа распределения клинических признаков. Результат, как правило, был выражен в относительных величинах (%). Для определения достоверности различий использован модуль программы Statistica - Difference tests: Difference between two proportions, two-sided method.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Проанализировав данные заболеваемости и смертности от ХОБЛ по сведениям территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Пермскому краю за период 2015-2017 г., следует отметить, что данные показатели в Пермском крае, несмотря на тенденцию к снижению, остаются на высоком уровне. Заболеваемость хроническим бронхитом, эмфиземой (J40-J43) и хронической обструктивной болезнью легких (J44) в Пермском крае в 2015 г. составила 287,5, в 2016 г. данный показатель составил 315,7, а в 2017 г. – 252,4 на 100 тыс. населения. Смертность от ХОБЛ на 100 тыс. человек за период 2016 и 2017 гг. так же имела тенденцию к снижению и составила 24,6 и 22,3 соответственно.

Следует выделить следующие особенности характерные для больных ХОБЛ и хроническим бронхитом, выявленные автором исследования: преобладание мужчин (66%), доминирующая возрастная категория – 66±11 лет.

Среди больных, данные о заболевании которых содержали указание на частоту обострений и выраженность симптомов (805 пациентов в группе 1 и 1132 – в группе 2), преобладали пациенты с выраженными симптомами и частыми обострениями – фенотип D (63,1% и 47,9% в 1-й и 2-й группах наблюдения) (рис. 1).

Именно пациенты с выраженными симптомами и частыми обострениями входят в группу высокого риска смерти от ХОБЛ. Назначая лекарственную терапию, мы стараемся перевести больного из одного фенотипа в другой,

добиться стабилизации течения заболевания за счет уменьшения выраженности симптомов и количества обострений, тем самым продлить жизнь пациентов.

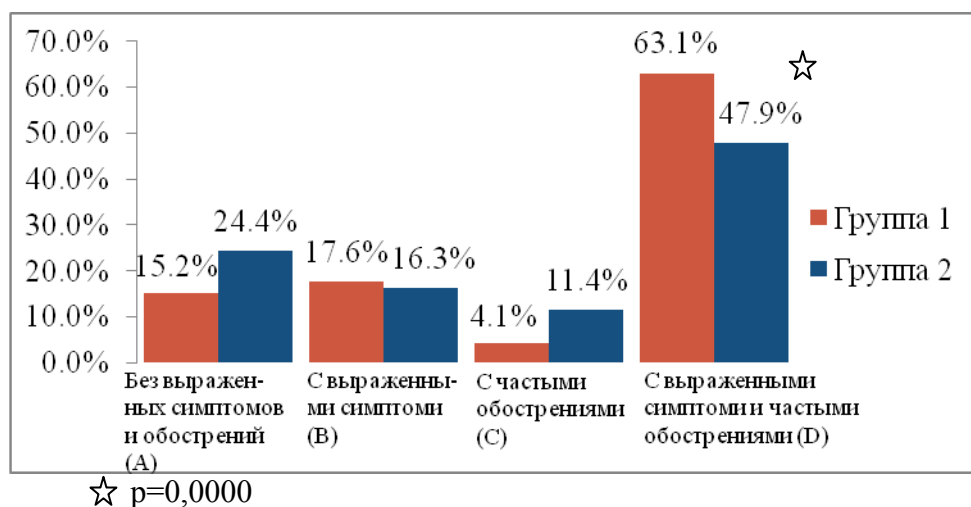


Рисунок 1 - Распределение больных по фенотипам в группах наблюдения

Из сопутствующих заболеваний при ХОБЛ чаще других встречается сердечно-сосудистая патология (ИБС, ХСН и АГ). Наиболее угрожаемы по коморбидности 2 группы пациентов с выраженными симптомами – это больные фенотипов В и D (рис. 2). В процентном соотношении ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность чаще, по сравнению с другими фенотипами, ассоциируются с фенотипом В (24,6% и 14,8% соответственно) у пациентов с выраженными симптомами ХОБЛ. В абсолютных значениях сердечно-сосудистая патология преобладает в фенотипе D с выраженными симптомами и частыми обострениями ХОБЛ, где 273 пациента (из 508) имеют одно или сочетание нескольких кардиоваскулярных заболеваний.

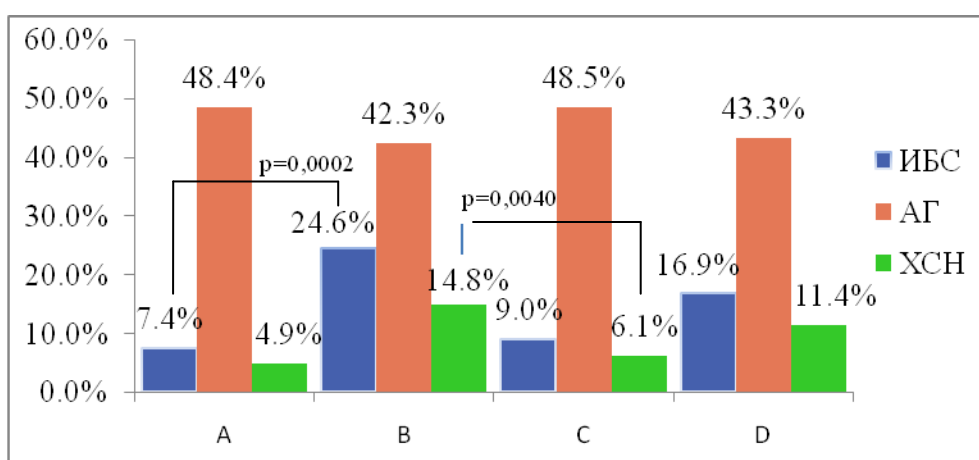


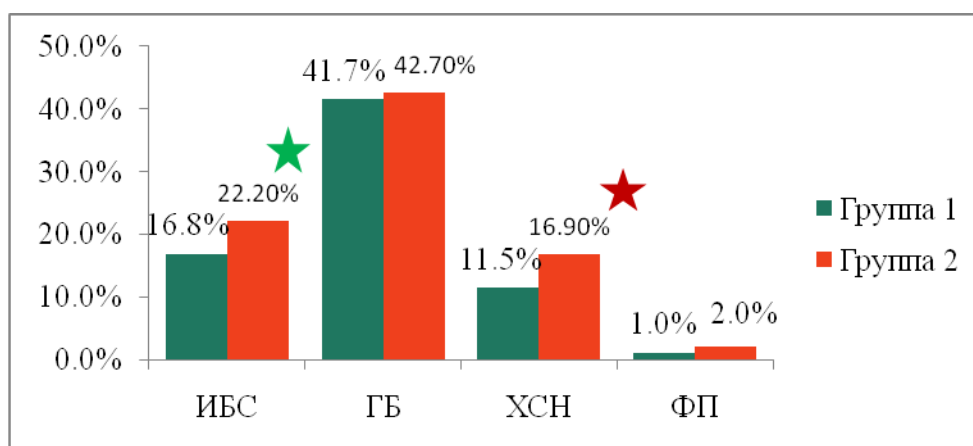
Рисунок 2 - Частота сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ (группа 1) в зависимости от фенотипа

У пациентов с легким течением (ОФВ1 $\geq$ 80%) ХОБЛ чаще ассоциируется с артериальной гипертонией – 48,6%, при этом ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность встречаются редко (5,6% и 2,8% соответственно). Вместе со снижением показателей функции внешнего дыхания (ОФВ1) и увеличением степени тяжести ХОБЛ, отмечается тенденция к возрастанию доли больных с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью (таб. 1). При крайне тяжелой степени ХОБЛ ишемическая болезнь сердца встречается в 5 раз, а хроническая сердечная недостаточность в 6 раз чаще, чем при легкой степени тяжести.

Таблица 1 - Распределение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов группы 1 в зависимости от тяжести ХОБЛ по ОФВ1

Степень тяжести ХОБЛ	ИБС	АГ	ХСН
Легкая (n=72)	<b>5,6%</b>	48,6%	<b>2,8%</b>
Средняя (n=456)	12,9%	45,8%	9,2%
Тяжелая (n=348)	22,1%	37,9%	14,7%
Крайне тяжелая (n=97)	<b>25,8%</b>	39,2%	<b>17,5%</b>

Изучив особенности сочетанного течения бронхообструктивных и сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов группы 1 и 2, мы выявили, что ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность чаще встречаются среди пациентов с хроническим бронхитом и обструктивным компонентом, с высоким риском развития ХОБЛ - группа 2 (рис. 3).



★ достоверность различий p=0,0006

★ достоверность различий p=0,0500

Рисунок 3 - Частота сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ (группа 1) и хроническим бронхитом с обструктивным компонентом (группа 2)

Значимость коморбидности не вызывает сомнения, однако в большинстве проведенных рандомизированных клинических исследованиях авторы включали пациентов с отдельной патологией, делая коморбидность критерием исключения, а вместе с тем, это часто встречающееся явление, которое увеличивает тяжесть течения заболевания, ухудшает эффективность медикаментозной терапии и прогноз больных (Верткин А. Л., Румянцев М. А., 2012). В группах наблюдения 1 и 2 мы выделили пациентов, имеющих сочетанное течение патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем, и сравнили некоторые клинические показатели (таб. 2).

Таблица 2 - Различия клинического течения у пациентов группы 1 и 2 в зависимости от наличия ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний

Средние значения	Пациенты ХОБЛ с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=513)	Пациенты ХБ с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=806)	p
ДН	1,7±0,61	1,8±0,63	1,0000
Балл mMRC	2,3±0,93	2,0±0,93	<b>0,0000</b>
Обострения в год	2,1±1,31	2,0±1,26	<b>0,0162</b>
ОФВ1	45,7±16,34	58,8±18,13	<b>0,0000</b>
Индекс Charlson	4,4±0,76	4,5±0,79	<b>0,0237</b>

У пациентов группы 1 с диагнозом ХОБЛ и наличием ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний отмечается более тяжелое клиническое течение, чем у пациентов с ассоциированной сердечно-сосудистой патологией в сочетании с хроническим бронхитом с обструктивным компонентом, что подтверждается достоверно более выраженными симптомами бронхообструкции, частыми обострениями легочного заболевания и низкими показателями спирометрии. При этом индекс коморбидности выше у больных группы 2 и составляет 4,5±0,79.

В терапии пациентов с ХОБЛ и хроническим бронхитом с синдромом бронхообструкции использовались 5 групп препаратов: иГКС, ДДБА, ДДАХ, КДБА, КДАХ. Мы выделили 9 схем лечения пациентов, которые включали в себя либо применение только одной группы препаратов (монотерапия иГКС, ДДАХ, ДДБА), либо использование комбинированного лечения в виде двойной или тройной комбинации препаратов (иГКС/ДДАХ, иГКС/ДДБА, ДДБА/ДДАХ, иГКС/ДДБА/ДДАХ). Отдельно были выделены пациенты, получавшие только

короткодействующие бронходилататоры (КДБА или КДАХ или КДБА/КДАХ) и не применявшие медикаментозную терапию (таб. 3).

Таблица 3 - Схемы лечения пациентов

Схема лечения	Группа 1 (n=999)	Группа 2 (n=1534)	p
иГКС моно	9,1%	11,9%	<b>0,0176</b>
ДДБА моно	0,2%	1,3%	<b>0,0015</b>
ДДАХ моно	7,7%	6,5%	0,3473
иГКС/ДДАХ	1,8%	2,1%	1,0000
иГКС/ДДБА	18,2%	20,6%	0,0643
ДДБА/ДДАХ	3,7%	2,5%	0,1745
иГКС/ДДБА/ДДАХ	29,1%	18,8%	<b>0,0000</b>
КДБА или КДАХ или КДБА/КДАХ	21,1%	25,6%	<b>0,0040</b>
Без лечения	9,1%	10,7%	0,1044

В результате анализа приведенных в таблице 3 данных, можно отметить, что высокий процент пациентов в обеих группах получает лечение только в виде короткодействующих бронходилататоров (21,1% и 25,6%). КДБА и КДАХ, согласно клиническим рекомендациям, не относятся к базисной терапии и должны использоваться только у пациентов без выраженных симптомов с редкими обострениями (фенотип А) по потребности. Для пациентов с выраженными симптомами (фенотипы В и D), доля которых, по нашим данным, преобладает в клинической практике и составляет суммарно в группе 1 – 80,7% и в группе 2 – 64,2% соответственно, рекомендуется применение двойной бронходилатирующей терапии (ДДБА/ДДАХ) с возможным переходом на тройную схему лечения при повторных обострениях (ДДБА/ДДАХ/иГКС) (Федеральные клинические рекомендации по лечению ХОБЛ, 2018 г).

В монотерапии ингаляционные ГКС получают 9,1% и 11,9% пациентов в 1-й и 2-й группах наблюдения. Нужно отметить, что ни один из иГКС не рекомендован для монотерапии ХОБЛ, так как повышает риск развития пневмонии (Pelaia G. et al., 2015; Овчаренко С. И. 2016). Результаты большинства рандомизированных клинических исследований, посвященных фармакотерапии ХОБЛ и проведенных в течение последних 10 лет, свидетельствуют об уменьшении выраженности симптомов и числа обострений заболевания при длительном применении фиксированной комбинации иГКС и ДДБА (Емельянов А. В., 2017; Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R., 2016).



8,5% пациентов из группы с подтвержденным диагнозом ХОБЛ не получают никакого лечения, что не является оптимальным выбором с учетом прогрессирующего течения и частых обострений заболевания, которые ухудшают состояние и прогноз пациентов (Недогода С.В., Цома В.В., 2017 г.).

В группе пациентов с хроническим бронхитом и синдромом бронхообструкции (группа 2) больше половины (53,4%) получают ингаляционные ГКС в моно- или комбинированной терапии. 269 пациентов из данной группы (17,5%) имеют сопутствующий диагноз бронхиальная астма, что может свидетельствовать ее гипердиагностике. Оценив влияние лекарственной терапии на динамику клинических данных, мы выявили, что у пациентов, получавших длительно действующий антихолинергический препарат в монотерапии (ДДАХ моно) за период наблюдения отмечалось значимое снижение количества обострений. Выраженность симптомов и спирометрические данные в динамике не имели прогрессирования. Учитывая, что лечение ДДАХ препаратами применялось у пациентов пожилого возраста с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и тяжелым течением бронхообструктивного заболевания, достижение стабилизации состояния, предупреждение прогрессирования и снижение обострений свидетельствует об эффективности препаратов данной группы в лечении больных с бронхообструктивным синдромом (рис. 4). Применение современных ДДАХ препаратов позволило добиться уменьшения количества обострений бронхообструктивных заболеваний с  $2,7 \pm 1,36$  в 2016г. до  $1,5 \pm 0,53$  в 2017 г.

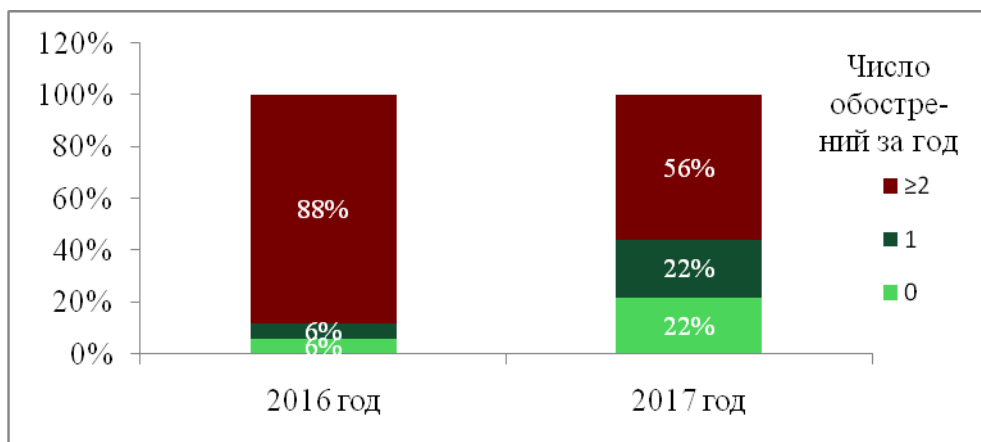


Рисунок 4 - Процент пациентов, у которых отмечались обострения исходно (2016г.) и через 1 год, на фоне лечения препаратами группы ДДАХ в монотерапии

Результаты показали, что больные, получавшие комбинации иГКС/ДДБА, а также комбинации иГКС/ДДБА с тиотропием демонстрировали снижение количества обострений заболевания в течение года, имели достоверную динамику выраженности одышки по шкале mMRC.

В таблице 4 представлена динамика параметров наблюдения среди пациентов, получавших различные программы современного лечения ХОБЛ (исключая больных без лечения и применявших только короткодействующие бронхолитики в рамках неотложной терапии или монотерапию ингаляционными ГКС).

Таблица 4 - Динамика клинических показателей у больных ХОБЛ в случаях применения современных программ лечения (n=252)

Показатель	2016 год	2017 год	p
ДН	1,96±0,42	1,93±0,50	0,5320
Одышка (mMRC)	1,98±0,82	1,73±0,97	0,0099
Количество обострений в течение года	2,41±1,55	0,82±0,91	<0,0001
ФЖЕЛ	55,8±18,00	61,8±19,18	0,0276
ОФВ1	49,0±18,48	50,5±17,36	0,5401

Особенностями клинического течения ХОБЛ у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями являются более выраженная одышка и высокая частота обострений бронхообструктивного заболевания, поэтому необходимо раннее выявление кардиоваскулярной патологии и проведение ее коррекции.

Мы предлагаем изменить алгоритм ведения пациентов хронической обструктивной болезнью легких с учетом клинического фенотипа и ассоциации с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями путем дополнения плана динамического наблюдения пульмонологом больных ХОБЛ, проведения вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа, следующими мероприятиями ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний: консультация кардиолога, эхокардиография (рис. 5).



Рисунок 5 - Алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Высокая частота сочетанного течения и коморбидности ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. В настоящее время терапия пациентов с ХОБЛ назначается с учетом фенотипа, но при этом не учитывается её сочетание с другими заболеваниями. Риск смерти от сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ повышен в 2-3 раза (Авдеев С.Н., 2008). Поэтому для оптимизации ведения пациентов ХОБЛ необходимо наряду с выраженностью одышки и частотой обострений, также учитывать сочетание с сердечно-сосудистой патологией. В группах пациентов с высокой частотой ассоциированного течения с сердечно-сосудистой патологией (фенотипы В и D) в план динамического наблюдения целесообразно включить консультацию кардиолога и назначить проведение эхокардиографии.

Таким образом, в Пермском крае отмечается высокий уровень заболеваемости и смертности от хронической обструктивной болезни легких, обусловленный преобладанием пациентов с выраженными симптомами и частыми обострениями бронхообструктивного заболевания в сочетании с

сердечно-сосудистой патологией, недостаточным применением современных длительно действующих бронходилатирующих препаратов.

В основе коморбидности ХОБЛ и кардиоваскулярных заболеваний лежит вовлечение в патологический процесс элементов системного воспаления, которые воздействуют как на эндотелий сердечно-сосудистой системы, так и на паренхиму дыхательных путей. В поддержании равновесия окислительно-восстановительных процессов и баланса протеаз/антипротеаз в дыхательных путях наиболее эффективны препараты группы длительно действующих бронходилататоров. Частота ассоциированного течения ХОБЛ с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью увеличивается по мере снижения показателей функции внешнего дыхания. У больных ХОБЛ с выраженными симптомами и частыми обострениями фенотипа D отмечается преобладание сочетанного течения с сердечно-сосудистыми заболеваниями, по сравнению с другими фенотипами, что может усугублять прогноз. Предупреждение такого ассоциированного течения может быть достигнуто более широким применением в клинической практике современных длительно действующих бронходилатирующих препаратов и вакцинопрофилактики против пневмококковой инфекции.

## **ВЫВОДЫ**

1. В Пермском крае смертность больных от хронической обструктивной болезни легких остается высокой и составляет 22,6 на 100 тыс. населения, что объясняется высокой частотой сочетанного течения с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и применением, в ряде случаев, неадекватной бронхолитической терапии.
2. Ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность чаще встречаются среди больных хроническим бронхитом с обструктивным компонентом по сравнению с больными хронической обструктивной болезнью легких.
3. У больных хронической обструктивной болезнью легких частота коморбидности с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью нарастает по мере снижения показателей функции внешнего дыхания.

4. Ассоциированное течение сердечно-сосудистых заболеваний преобладает у пациентов с фенотипами, характеризующимися выраженными симптомами и частыми обострениями хронической бронхообструктивной болезни легких.
5. Адекватная бронхолитическая терапия и вакцинация против пневмококковой инфекции являются факторами изменения структуры фенотипов хронической обструктивной болезни легких, снижения числа больных с выраженными симптомами и частыми обострениями.
6. Предложенная схема ведения регистра больных хронической обструктивной болезнью легких позволяет повысить точность диагностики, оценить коморбидные состояния, адекватность лечебной тактики, изменить рекомендации в случае ухудшения состояния больного.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендуется применение интерактивного опроса с помощью компьютерной программы «Электронная поликлиника» с целью оптимизации обследования и лечения. Структурированный опросник улучшает выявление симптомов ХОБЛ, позволяет установить предварительный синдромный диагноз и составить план дополнительного обследования согласно современным клиническим рекомендациям. С помощью интерактивного опроса улучшается диагностика степени выраженности одышки, частоты обострений, что позволяет назначить персонализированное лечение.
2. Рекомендуется ведение электронного клинического регистра ХОБЛ с целью оптимизации динамического наблюдения за больными.
3. У пациентов, имеющих сочетанное течение ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями, рекомендуется консультация кардиолога, проведение эхокардиографии и другие мероприятия, необходимые для оценки влияния кардиоваскулярной патологии на клиническое течение (выраженность одышки и частоту обострений).
4. Лекарственная терапия ХОБЛ должна быть ориентирована на применение современных длительно действующих бронходилатирующих препаратов, обязательное применение вакцин против пневмококковой инфекции, дополнительное включение в программу лечения ингаляционных ГКС у пациентов с частыми обострениями.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Список работ, опубликованных по теме диссертации в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ

1. **Беккер К. Н.** Медикаментозная терапия хронической обструктивной болезни легких в реальной клинической практике / Ю.В. Мишланов, К.Н. Беккер // Практическая пульмонология. – 2017. - №4. – С. 10-13.
2. **Беккер К. Н.** Анализ электронного клинического регистра больных хронической обструктивной болезнью легких: эффективность динамического наблюдения и различных программ лечения / В.Ю. Мишланов, И.В. Шубин, К.Н. Беккер, А.В. Каткова, Е.П. Кошурникова // Терапевтический архив. – 2019. - №1. – С. 78-83.
3. **Беккер К. Н.** Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких / К.Н. Беккер, В.Ю. Мишланов, А.В. Каткова, Е.П. Кошурникова, Л.И. Сыромятникова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, выпуск 1. – С. 24-30. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).24-30.
4. **Беккер К. Н.** Алгоритм оптимизации динамического наблюдения пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями с использованием данных регионального электронного регистра больных / К.Н. Беккер, В.Ю. Мишланов, Е.П. Кошурникова, А.В. Каткова // Уральский медицинский журнал. – 2019. - №4 (172). – С. 75-81.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации в других изданиях

1. **Беккер К. Н.** Медикаментозная терапия хронической обструктивной болезни легких в реальной клинической практике. // Тезисы докладов 91-й итоговой научно-практической конференции ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера. – 2018. – С. 345-346.
2. **Беккер К. Н.** Анализ лекарственной терапии хронической обструктивной болезни легких в клинической практике. Результаты оценки регионального регистра больных / В.Ю. Мишланов, К.Н. Беккер, Е.П. Кошурникова // Сборник трудов XXVIII Национального Конгресса по болезням органов дыхания. – Москва. – 2018. – С. 171.

### Список сокращений

АГ	Артериальная гипертензия
ДДАХ	Длительно действующие антихолинэргические препараты
ДДБА	Длительно действующие бета-агонисты
ДН	Дыхательная недостаточность
ЕГИС	Единая государственная информационная система
ИБС	Ишемическая болезнь сердца

иГКС	Ингаляционные глюкокортикостероиды
ИМТ	Индекс массы тела
КДАХ	Короткодействующие антихолинэргические препараты
КДБА	Короткодействующие бета-агонисты
МОС25-75	Мгновенные объёмные скорости, скорости в момент выдоха 25-75% форсированной жизненной ёмкости лёгких
ОФВ1	Объём форсированного выдоха в первую секунду
ОФВ1/ФЖЕЛ	Модифицированный индекс Тиффно
ПК	Персональный компьютер
ССЗ	Сердечно-сосудистые заболевания
Тест 6-МХ	Тест 6-ти минутной ходьбы
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная ёмкость лёгких
ХБ	Хронический бронхит
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ	Эхокардиография
GOLD	Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)
mMRC	Модифицированная шкала одышки Medical Research Council Dyspnea Scale

Подписано в печать 23.10.2019 г.

Формат 60x84/16. Гарнитура Times New Roman.

Бумага офсетная. Усл. печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз.