

Отечный синдром – критерий тяжелого, жизнеугрожающего течения ХОБЛ. Патогенетические механизмы развития и лечение

А.Р. Татарский, Д.А. Кириллова

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – тяжелое, неуклонно прогрессирующее, жизнеугрожающее заболевание. Отечный синдром, развивающийся в поздних стадиях болезни, является крайне неблагоприятным прогностическим признаком, однако пока патогенез отечного синдрома при ХОБЛ полностью не изучен, что создает сложности в лечении. В статье рассматриваются патогенетические механизмы отеков у больных ХОБЛ: показана значимость нарушений газового состава крови, кислотно-основных и гормональных нарушений, приводящих в итоге к водно-электролитному дисбалансу. Основываясь на патогенезе отечного синдрома, авторы предлагают рациональный метод лечения ХОБЛ, направленный на снижение риска неблагоприятного исхода заболевания.

Ключевые слова: ХОБЛ, дыхательная недостаточность, респираторный ацидоз, отеки, ренальная дисфункция.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой серьезную медико-социальную проблему. Связано это в первую очередь с высокой распространенностью, высокой смертностью (4-е место в структуре смертности), частым развитием коморбидных состояний [1].

Одно из наиболее частых осложнений ХОБЛ – дыхательная недостаточность (ДН), которая по своему патогенезу является вентиляционной (гиперкапния в сочетании с гипоксемией). При развитии ДН запускается целый каскад патологических реакций, в числе которых респираторный ацидоз и тканевой системный ацидоз. Системная и тканевая гипоксия, респираторный ацидоз, тканевой системный ацидоз приводят в конечном счете к нарушению деятельности всех органов и систем, в том числе почек, являющихся ключевым органом в регуляции водно-электролитного баланса.

На протяжении всей истории изучения ХОБЛ отеки, возникающие в поздних стадиях болезни, трактовались по-разному.

Ранней и сохранявшейся в течение длительного времени была так называемая кардиальная гипотеза. Согласно ей отеки у больных ХОБЛ являются следствием декомпенсации хронического легочного сердца, а функция правого желудочка снижается в результате повышения давления в системе легочной артерии [2–5]. Эта гипотеза не дает ответа на многие вопросы. Во-первых, почему у большинства больных с отечным синдромом сохраняется нормальный

(или близкий к нормальному) сердечный выброс? Во-вторых, если в основе отечного синдрома при ХОБЛ лежит декомпенсация хронического легочного сердца, почему же тогда сердечные гликозиды не дают существенного эффекта в лечении больных [6]? Известно также, что миокард правого желудочка способен выдержать пятикратный подъем давления в системе легочной артерии (если речь идет не об острой, а о постепенно нарастающей легочной гипертензии), но показатели систолического давления в легочной артерии у больных ХОБЛ редко превышают 40 мм рт. ст. [7]. Таким образом, вряд ли можно объяснить развитие отеков с точки зрения кардиальной гипотезы. В литературе критика кардиальной гипотезы привела к тому, что некоторые авторы даже задались вопросом: а существует ли вообще *cor pulmonale* у больных ХОБЛ [8]? Конечно, в отдельных случаях, когда имеет место снижение систолической функции, изменение размеров полостей и массы миокарда правого желудочка, определенно можно говорить о существовании *cor pulmonale* и о его серьезном вкладе в развитие отечного синдрома, но наблюдения показывают, что сердечный выброс у таких больных нередко остается нормальным или близким к нормальному [5, 8], а частота выявления легочного сердца по данным аутопсий не превышает 30–40% [7].

Начиная с 50–60-х годов XX века в медицинской литературе стали всё чаще появляться статьи, ставившие кардиальную гипотезу под сомнение, задававшие вопросы, на которые данная гипотеза ответить не могла. На этом фоне более доказательной стала выглядеть ренальная гипотеза, согласно которой отеки – результат адаптационной реакции почек, развивающейся в ответ на респираторный ацидоз и смешанные кислотно-основные нарушения, возникающие вследствие гиперкапнии. Стоит отметить, что это справедливо лишь в случаях хронического респираторного

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра госпитальной терапии педиатрического факультета.

Алексей Романович Татарский – профессор.
Дарья Александровна Кириллова – аспирант.

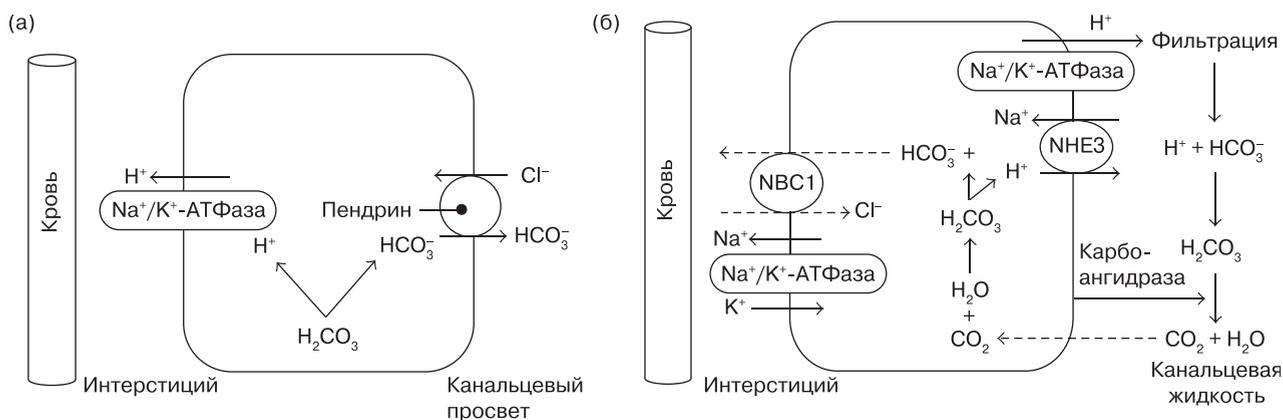


Рис. 1. Реабсорбция бикарбоната, натрия и секреция водорода в клетках почечных канальцев. Na⁺/K⁺-АТФаза – натрий-калиевая аденозинтрифосфатаза, NBC1 – натрий-бикарбонатный симпортер, изофермент 1-го типа, NHE3 – натрий-водородный антипортер, изофермент 3-го типа. Реабсорбция бикарбоната (а) происходит с помощью пендрин (хлор-бикарбонатного антипортера), и при реабсорбции бикарбоната экскретируется эквивалентное количество ионов хлора. Экскреция водорода (б) происходит с помощью работы натрий-водородного антипортера (по [11]).

ацидоза, поскольку почки реагируют на изменения кислотно-основного состояния не немедленно, как буферные системы крови, а в течение нескольких часов–нескольких суток [9].

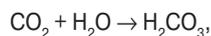
Еще более современной является сосудистая гипотеза. Согласно ей углекислый газ – мощный вазодилататор, увеличивает артериальную емкость, при этом снижается ренальный кровоток, что в конечном счете приводит к развитию отеков [8].

На наш взгляд, ренальная и сосудистая гипотезы неотделимы друг от друга, поскольку в обоих случаях конечным эффекторным органом являются почки. С этой точки зрения рационально было бы объединить эти гипотезы в общее понятие “ренальная дисфункция”, подразумевая под ним весь комплекс патологических процессов, возникающих вследствие нарушения газового состава крови и приводящих в итоге к развитию отеочного синдрома.

Патогенез кислотно-основных и водно-электролитных нарушений при ХОБЛ

Развитие вентиляционной (гиперкапнической) дыхательной недостаточности предполагает, в первую очередь, повышение парциального давления углекислого газа в артериальной крови (PaCO₂), а также снижение парциального давления кислорода (PaO₂).

Накапливающийся в крови углекислый газ под действием фермента карбоангидразы превращается в угольную кислоту:



которая тут же диссоциирует на бикарбонат-ион HCO₃⁻ и ион водорода H⁺. Эти процессы более активно протекают в почках и эритроцитах, где концентрация карбоангидразы максимальна. Соответственно, при повышении PaCO₂ увеличивается количество ионов водорода и бикарбоната,

растет pH крови. В этих условиях в почках интенсифицируется экскреция H⁺ и реабсорбция бикарбоната.

Согласно методу Стюарта, плазма крови должна оставаться электронейтральной, следовательно, при реабсорбции бикарбоната должно реабсорбироваться эквивалентное количество положительных ионов [10, 11]. Таким образом, увеличение концентрации углекислоты приводит к увеличению реабсорбции бикарбоната и, следовательно, положительных ионов натрия и калия. Однако концентрация положительных ионов внутри и вне клетки жестко регулируется Na⁺/K⁺-АТФазой, поэтому весь реабсорбированный натрий остается в интерстиции, привлекая туда воду для поддержания осмолярности. Взаимодействия ионных каналов, приводящие к реабсорбции натрия и бикарбоната, представлены на рис. 1.

Гормональные нарушения, способствующие ретенции воды

Важной стороной процесса формирования отеков является развитие гормонального дисбаланса, связанного с нарушением газового состава крови. Действительно, в поддержание водно-натриевого гомеостаза вовлечены несколько факторов: ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), аргинин-вазопрессинная система, предсердный натрийуретический пептид (ПНП), эндотелин, простагландины и допамин – и это, по-видимому, еще не полный список [8].

Углекислый газ является мощным вазодилататором, и повышение его напряжения будет значительно снижать периферическое сосудистое сопротивление и увеличивать артериальную емкость. Нормальный сердечный выброс в этой ситуации становится неадекватно низким, падает перфузионное давление, снижается почечный кровоток. Гипоксия юктагломерулярного аппарата (ЮГА) усугубляется существующей гипоксемией. Постепенно начинает снижаться скорость клубочковой фильтрации. В таких условиях

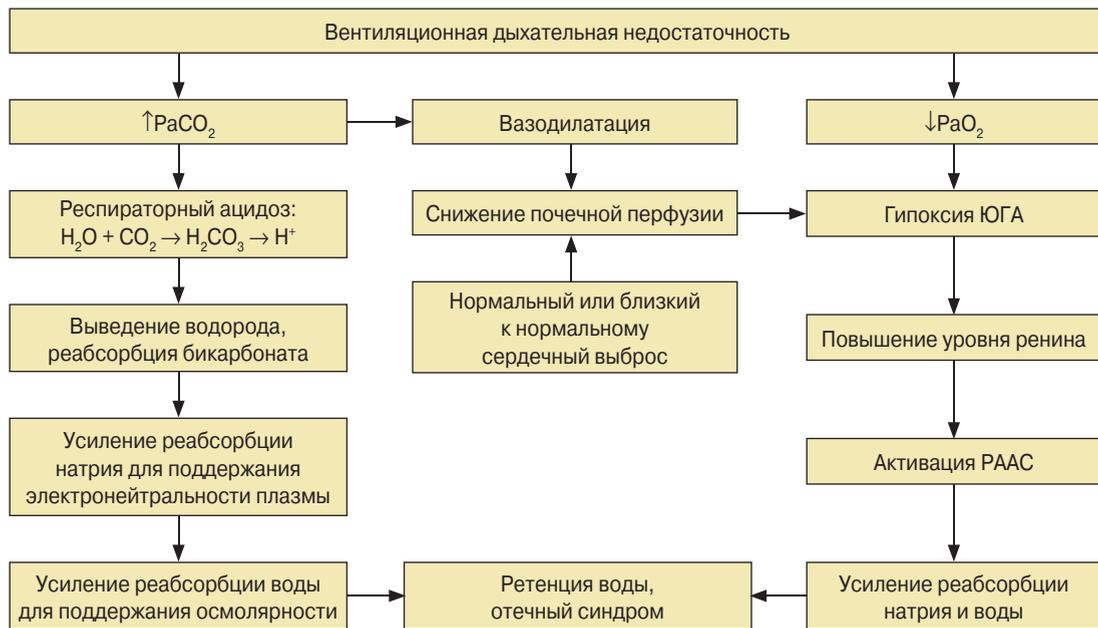


Рис. 2. Патогенез отечного синдрома у пациентов с тяжелой ХОБЛ.

естественным является повышение уровня ренина, активируется РААС, конечным эффектом которой, в числе прочих, становится ретенция натрия и воды.

Немаловажное значение имеет также повышение уровня вазопрессина, которое несоразмерно осмолярности плазмы [4, 8]. Механизмы этого явления не совсем ясны, однако предполагается, что ангиотензин II, чей уровень возрастает в результате активации РААС, может прямо стимулировать выработку вазопрессина. Также предпо-

лагается стимуляция барорецепторов вследствие низкого наполнения артериального русла.

Существуют довольно противоречивые данные об активности симпатoadреналовой системы при ХОБЛ. Уровень плазменных катехоламинов (норадреналин, адреналин) повышается в ответ на прогрессирование ХОБЛ и наиболее высок у пациентов с отеками [12]. Тем не менее в эксперименте кислородотерапия не снижала эти уровни ни в начальный период, ни после длительного применения

Ренальные и гормональные нарушения при тяжелой ХОБЛ (по [4])

Характеристики	ХОБЛ средней тяжести	Крайне тяжелая ХОБЛ
Газы крови		
PaCO ₂	Гиперкапния	Гиперкапния
PaO ₂	Умеренная гипоксемия	Тяжелая гипоксемия
Функция почек		
Эффективный почечный плазмоток	Снижен	Значительно снижен
Фракция фильтрации	Повышена	Значительно повышена
Скорость клубочковой фильтрации	В норме	Снижена
Экскреция воды	Нарушена	Значительно нарушена
Экскреция натрия	Нарушена	Нарушена
Гормоны		
Катехоламины	Повышены	Значительно повышены
Активность ренина плазмы	Нормальная или повышена	Повышена
Альдостерон плазмы	Нормальный или повышен	Повышен
Аргинин-вазопрессин	Нормальный	Повышен
Предсердный натрийуретический пептид	Нормальный	Повышен
Водно-натриевый гомеостаз		
Отеки	Редко	Часто
Гипонатриемия	Отсутствует	Возможна

[13, 14]. Это наводит на мысль, что непосредственной причиной повышения тонуса симпатoadренальной системы все-таки является гиперкапния.

Концентрация предсердного натрийуретического пептида также обратно пропорциональна напряжению кислорода и прогрессирующе увеличивается соответственно тяжести ХОБЛ [5]. Его наивысшие уровни обнаруживаются у пациентов с отеками и, напротив, снова снижаются при адекватном лечении. По-видимому, почки менее чувствительны к изменениям ПНП [8]. Суммируя все данные по нейрогуморальным системам, становится ясно, что при ХОБЛ активируются и антинатрийуретические, и натрийуретические системы. Вероятно, именно баланс между этими двумя системами определяет, будет натрий задержан или выведен. Однако пока, к сожалению, нет исследований, позволяющих точно определить один или несколько механизмов, которые были бы в первую очередь ответственны за активную задержку натрия и воды при ХОБЛ.

Наиболее значимые гормональные и почечные изменения при тяжелой ХОБЛ показаны в таблице.

Резюмируя вышеприведенные данные, мы представили механизм развития отеков при тяжелой ХОБЛ в виде схемы (рис. 2).

Тактика лечения

Лечение отечного синдрома при ХОБЛ начинается еще задолго до его развития – с момента постановки диагноза ХОБЛ. Адекватное лечение должно быть начато как можно раньше, особенно учитывая тот факт, что за помощью больные часто обращаются уже в далеко зашедших стадиях болезни, а от времени начала лечения во многом зависит прогноз больного.

Немедикаментозное лечение ХОБЛ предполагает, в первую очередь, отказ от курения, ежегодную вакцинацию против гриппа, улучшение микроэкологии жилища, лечебную физкультуру.

При выборе медикаментозной терапии необходимо руководствоваться следующим алгоритмом [15].

I. Оценка параметров, характеризующих заболевание:

- степень вентиляционных нарушений (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) <50% от должной величины – высокий риск; $\geq 50\%$ – низкий риск);
- оценка частоты и степени тяжести обострений (0–1 случай за 1 год – низкий риск; ≥ 2 – высокий риск, жизнеугрожающие обострения);
- оценка выраженности симптомов заболевания: выраженность одышки по шкале MRC (British Medical Research Council scale) (0–1 балл – низкая; ≥ 2 – выраженная); влияние на качество жизни по CAT-тесту (COPD Assessment Test) (<10 баллов – низкое, >10 баллов – серьезное).

Особое внимание следует обратить на стратификацию риска – риска неблагоприятного прогноза заболевания (стойкой утраты трудоспособности, летального исхода). Высокий риск, как сказано выше, определяется частыми

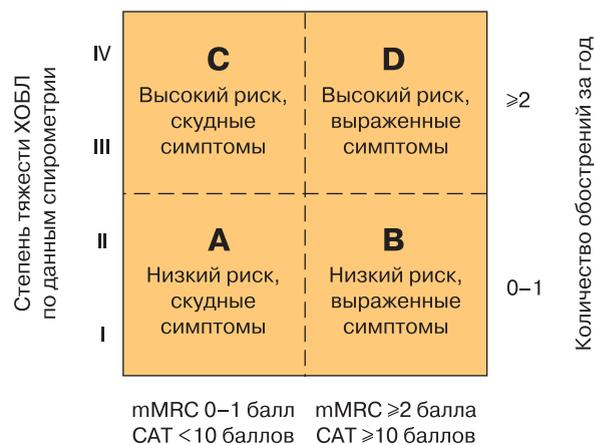


Рис. 3. Модель оценки симптомов и риска при ХОБЛ (по [16]): mMRC – modified Medical Research Council Scale – модифицированная шкала одышки, CAT – COPD Assessment Test – оценочный тест ХОБЛ.

обострениями (два и более за год) и наличием жизнеугрожающих обострений, а также степенью вентиляционных нарушений: $ОФВ_1$ <50% от должной величины свидетельствует о высоком риске неблагоприятного прогноза заболевания.

II. Определение группы, к которой отнесен данный пациент.

Определение группы производится в соответствии с рекомендациями Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (2011)) и GOLD Guidelines. COPD Diagnosis and Management. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD 2013) (рис. 3) [16, 17].

При определении группы, к которой относится пациент, необходимо четко понимать, что критерии оценки заболевания не связаны между собой. Так, пациент, имеющий $ОФВ_1$ <50%, может не отмечать обострений или существенного влияния болезни на качество жизни, но только лишь по степени нарушений бронхиальной проходимости такого больного необходимо отнести к категории C – группа высокого риска. И наоборот, пациент с $ОФВ_1$ >50%, но с частыми, а подчас и жизнеугрожающими обострениями должен быть отнесен только к категории D – категории высокого риска, и подход к лечению такого пациента должен быть самым тщательным. Неслучайно критерии оценки заболевания (см. рис. 3) распределены на схеме именно таким образом: критерии количества обострений и степени спирометрических нарушений расположены на противоположных сторонах – это демонстрирует, что эти два критерия не коррелируют между собой и абсолютно независимы друг от друга. По степени значимости для характеристики болезни критерии можно распределить в следующем порядке:

1) частота и степень тяжести обострений (0–1 случай за 1 год – низкий риск; ≥ 2 или наличие жизнеугрожающих обострений – высокий риск);

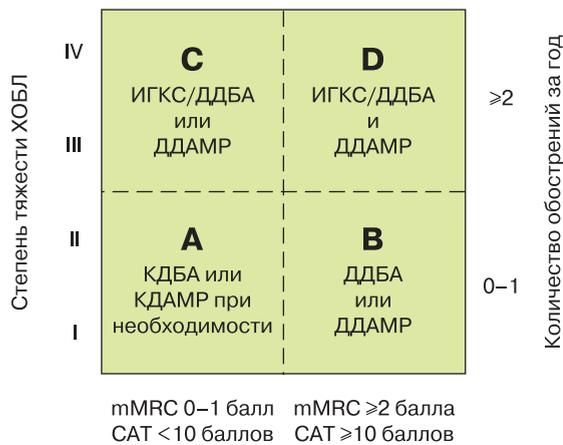


Рис. 4. Терапия ХОБЛ: выбор медикаментозного лечения (по [16, 17]). ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДБА – длительнодействующие β_2 -агонисты, ДДАИР – длительнодействующие антагонисты мускариновых рецепторов, КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты, КДАИР – короткодействующие антагонисты мускариновых рецепторов.

2) нарушение вентиляционной функции (ОФВ₁ <50% от должной величины – высокий риск; ≥50% – низкий риск);

3) выраженность клинических проявлений (оценка по mMRC, CAT).

Это значит, что пациент, перенесший жизнеугрожающее обострение ХОБЛ или имеющий частые обострения (≥2), сразу попадает в группу D, независимо от показателей функции внешнего дыхания, даже если эти показатели в пределах нормы.

III. Выбор терапии согласно определенной группе.

Выбор медикаментозной терапии проводится в соответствии с рекомендациями Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2011) и GOLD Guidelines. COPD Diagnosis and Management. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2013) (рис. 4) [16, 17].

Средства для медикаментозного лечения ХОБЛ должны обладать доказанной способностью снижать частоту обострений, уменьшать выраженность симптомов, замедлять прогрессирование вентиляционных нарушений, кардинально снижать риск неблагоприятного прогноза. Эти показатели являются основополагающими в прогнозировании течения ХОБЛ у конкретного пациента. Одним из лекарственных препаратов с доказанной эффективностью в отношении неблагоприятных исходов ХОБЛ является комбинированный препарат салметерол/флутиказона пропионат (С/ФП) [15]. Результаты многочисленных и долгосрочных исследований TORCH (Towards a Revolution in COPD Health), INSPIRE (Investigating New Standards for Prophylaxis in Reducing Exacerbations) подтверждают выраженные долгосрочные эффекты С/ФП: снижение частоты обострений, замедление падения ОФВ₁, улучшение качества жизни, снижение выраженности симптомов [18–24]. Так, в 3-летнем исследовании TORCH было показано снижение риска смерти при приеме С/ФП на 17,5% по сравнению с плаце-

бо, однако этот тренд не достиг статистической значимости ($p = 0,052$), хотя надо отметить, что эффективность препарата, продемонстрированная в исследовании TORCH, является клинически значимой и сравнима с влиянием статинов на снижение летальности при ишемической болезни сердца и прекращением курения при ХОБЛ. В 2-летнем исследовании INSPIRE было отмечено статистически значимое снижение риска летальности по любой причине на 52% в группе терапии С/ФП по сравнению с тиотропия бромидом.

Комбинированные препараты ИГКС (ингаляционные глюкокортикостероиды)/ДДБА (длительнодействующие β_2 -агонисты) или ДДАИР (длительнодействующие антагонисты мускариновых рецепторов) подходят как для купирования обострения, так и для ведения пациентов со стабильной ХОБЛ. Следует добавить, что терапия обострений ХОБЛ требует более высоких доз базисных препаратов, проведения активной противовоспалительной и противомикробной терапии, а подчас и респираторной поддержки. Преимущество неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) при ХОБЛ заключается в ее удобстве для больных, а также в способности препятствовать раннему экспираторному коллапсу бронхиол путем создания положительного давления в дыхательных путях.

Особое внимание следует обратить на лечение больных, у которых имеет место особый фенотип ХОБЛ – фенотип с частыми обострениями и, соответственно, с выраженными симптомами заболевания (категория D). Это больные с высоким риском неблагоприятного прогноза, у них часто имеются нарушения газового состава крови и кислотно-основного состояния. Необходимо отметить, что вне обострения показатели функции внешнего дыхания у них могут быть в пределах среднестатистической (а не индивидуальной) нормы, тем не менее частые обострения значительно повышают риск неблагоприятного прогноза. Дозы базисных препаратов (комбинированные препараты ИГКС/ДДБА или ДДАИР) для больных категорий С и D должны быть выше, а респираторная поддержка в виде НВЛ в режимах CPAP (continue positive airway pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях) и BiPAP (bi-level positive airway pressure – двухуровневое положительное давление в дыхательных путях) часто требуется не только в период обострения, но, по мере прогрессирования заболевания, и в стабильной фазе заболевания (на дому у пациента). Тактика ведения пациента с применением респираторной поддержки представлена на рис. 5.

В чем же особенность лечения пациентов с ренальной дисфункцией (отечным синдромом) вследствие ХОБЛ? Приведенная выше схема (см. рис. 2) позволяет определить тактику лечения больных с отеками вследствие тяжелой ХОБЛ. В патогенезе отеков нет точки приложения для кардиотоников. Действительно, многочисленные данные [7, 8] подтверждают низкую эффективность кардиотони-

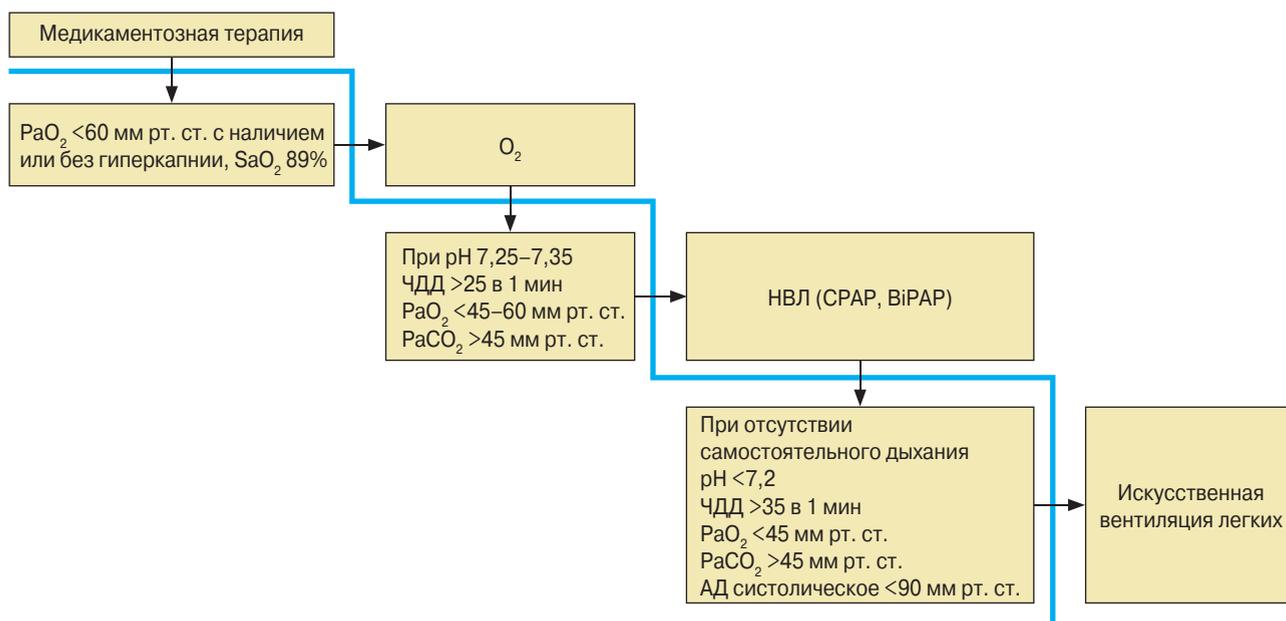


Рис. 5. Тактика респираторной поддержки у пациентов с ХОБЛ: “под ступеньками” обозначены газообменные параметры, “над ступеньками” – вид терапии, стрелками показаны переходы к следующему этапу терапии (горизонтальные стрелки) при неэффективности (вертикальные стрелки) предыдущего.

ков. Точка приложения петлевых диуретиков – этап усиления реабсорбции натрия – находится в конце процесса и является следствием других реакций, поэтому применение петлевых диуретиков мы считаем нецелесообразным, тем более что петлевые диуретики способны вызывать метаболический алкалоз, который еще больше ухудшает прогноз больных [25]. Однако в клинических ситуациях, когда ХОБЛ сочетается с застойной сердечной недостаточностью, и оценить вклад каждого заболевания в патогенез отечного синдрома у конкретного больного становится достаточно сложно, эффективность кардиотоников и диуретиков является важным дифференциально-диагностическим критерием, помогающим разграничить эти два состояния.

В лечении отечного синдрома при ХОБЛ возможно использование ингибиторов карбоангидразы, антагонистов альдостерона, ингибиторов РААС. Однако наиболее эффективным будет воздействие на самое опасное изменение – нарушение газового состава крови. Коррекция газового состава крови обрывает дальнейшие патологические реакции и в конечном счете должна привести к увеличению экскреции задержанного натрия и воды. Скорректировать газовый состав крови можно с помощью кислородотерапии и НВЛ в режиме CPAP или BiPAP; при этом обязательно применение комбинированных бронхолитических препаратов (ИГКС/ДДБА или ДДАМР). Именно такая тактика лечения отечного синдрома у больных ХОБЛ, на наш взгляд, патогенетически наиболее оправданна, помогает избежать полипрагмазии и связанных с ней осложнений и финансовых затрат на лечение.

Список литературы

1. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2013.
2. Richens J.M., Howard P. // Clin. Sci (Lond.). 1982. V. 62. P. 255.
3. Baudouin S.V. // Thorax. 1997. V. 52. P. 401.
4. Palange P. // Thorax. 1998. V. 53. P. 989.
5. Mac Née W. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994. V. 150. P. 833.
6. Задонченко В.С. и др. // Рос. кардиол. журн. 2003. № 4. С. 5.
7. Амосова Е.Н. и др. // Укр. пульмонолог. журн. 2002. № 1. С. 29.
8. de Leeuwetal P.W. // Eur. Respir. J. 2003. V. 22. Suppl. 46. P. 33.
9. Афанасьева Т.Н. и др. Нарушения кислотно-основного состояния организма (патофизиологические аспекты): Метод. рекомендации. Минск, 2005. С. 9–10.
10. Чучалин А.Г. и др. Респираторная медицина. М., 2007. С. 105–117.
11. Bruno C.M., Valenti M. // J. Biomed. Biotechnol. 2012. V. 2012. P. 915150. <http://www.hindawi.com/journals/jbb/2012/915150/>
12. Anand I.S. et al. // Circulation. 1992. V. 86. P. 12.
13. Henriksen J.H. et al. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1980. V. 40. P. 419.
14. Bratel T. et al. // Respir. Med. 2000. V. 94. P. 1221.
15. Татарский А.П. // Пульмонология. 2013. № 2. С. 89.
16. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). М., 2012. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report2011_Russian.pdf
17. GOLD Guidelines. COPD Diagnosis and Management. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2013). <http://www.goldcopd.com>
18. Cazzola W. et al. // Eur. Respir. J. 2008. V. 31. P. 416.
19. Mahler D.A. // J. Allergy Clin. Immunol. 2002. V. 110. Suppl. P. 298.
20. Bateman E.D. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 170. P. 836.
21. Mahler D.A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 1084.
22. Vestbo J. // Ugeskr. Laeger. 2003. V. 165. P. 4319.
23. Vestbo J. // Eur. Respir. J. 2004. V. 24. P. 206.
24. Calverley P.M. et al. // N. Engl. J. Med. 2007. V. 356. P. 775.
25. Terzano C. et al. // PLoS One. 2012. V. 7. P. e35245. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0035245>