

К ВОПРОСУ О ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЁГКИХ

О. М. Урясьев, В.М. Варварин

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова.

В статье рассмотрены современные теории возникновения нарушений сердечного ритма при обструктивных заболеваниях лёгких. Приведенные данные свидетельствуют о том, что этиопатогенез данной патологии является многокомпонентным и многоуровневым, зависящим от ряда внешних и внутренних факторов.

Медицинское значение хронических обструктивных заболеваний лёгких чрезвычайно высоко, в первую очередь, из-за своей высокой распространённости. В структуре заболеваемости они входят в число лидирующих причин по числу дней нетрудоспособности, причин инвалидности и занимают четвертое-пятое место среди прочих причин смертности. Эта группа легочных заболеваний имеет большое социально-экономическое значение, чем и объясняется более пристальное внимание к этой проблеме в последние годы. Научные исследования, проведенные в последние десятилетия, значительно расширили представления о болезнях, в течении которых возникают обструктивные расстройства функции лёгких, позволили сформировать более эффективные лечебные программы. Однако анализ литературных данных показывает, что смерть, связанная с бронхиальной обструкцией, является относительной редкостью, а большинство летальных исходов обусловлено экстрапульмональными причинами (инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения), и в первую очередь декомпенсацией сердечной деятельности[1]. В этом контексте все большее внимание клиницистов привлекает факт нередкого нарушения сердечного ритма у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. У таких больных могут наблюдаться практически все виды нарушений ритма сердца, а нередко и сочетание нескольких видов аритмий. Нередки случаи внезапной смерти[1]. “Болеют легкие, опасность – со стороны сердца” – эта предостерегающая фраза Ж.Н. Корвизара дошла до нас из глубины веков и не потеряла своей актуальности. Все больше данных говорит о том, что нарушения ритма сердца могут определять прогноз жизни таких пациентов. Так В.Б. Симоненко с соавт. утверждает, что появление у больных бронхиальной астмой сложных нарушений сердечного ритма свидетельствует о неблагоприятном клиническом прогнозе. Считается, что желудочковые аритмии могут быть причиной внезапной смерти у больных со стабильным течением хронической обструктивной болезнью легких. *Ramaekers D.* с соавт. высказывает мнение, что частота возникновения опасных для жизни аритмий у больных при тяжелой дыхательной недостаточности такова же, что и при остром инфаркте миокарда.

О нарушениях сердечного ритма при хронических заболеваниях легких одними из первых сообщили *L. Corazza* и *B. Pastor*. Используя обычное

электрокардиографическое исследование, авторы выявили нарушения у 31% больных с хроническим легочным сердцем, отметив при этом зависимость частоты аритмии от степени дыхательной недостаточности [1]. Частота нарушения сердечного ритма предсердного и желудочкового происхождения у больных с обструктивной легочной патологией увеличивается в период ухудшения течения основного заболевания, а указанные нарушения усугубляют течение основного заболевания [2].

Патогенез нарушений ритма сердца при обструктивных заболеваниях до сих пор остаётся недостаточно изученным. Авторы указывают на целый ряд как кардиальных, так и экстракардиальных факторов, оказывающих влияние на возникновение нарушения сердечного ритма у больных обструктивными заболеваниями [7]. Отмечается значение возрастного фактора в возникновении аритмий при хронических обструктивных заболеваниях лёгких. *J. Josephson* с соавт. [1] обнаружили, что средний возраст больных бронхиальной астмой, у которых зарегистрированы нарушения ритма сердца, составил 40 лет, тогда как средний возраст больных аналогичной группы без аритмии – 24 года. По данным *J. Calasa et al.* (1990) именно желудочковые аритмии чаще встречаются при ХОБЛ. Они же считают, что гипоксемия, увеличение правого желудочка, дисфункция левого желудочка и ятрогенные воздействия выступают в качестве основных причинных факторов, обуславливающих частоту возникновения и сложность этих аритмий.

D. Sideris с соавт, обследовав около 100 больных с обструктивными заболеваниями и дыхательной недостаточностью, также выявили, что частота желудочковых аритмий находилась в прямой зависимости от возраста. Такую взаимосвязь объясняют возможностью сочетания хронических обструктивных заболеваний легких с ишемической болезнью сердца [5]. ИБС у больных бронхиальной астмой чаще, чем в основной популяции, протекает обычно в виде безболевых форм и составляет около 60% [4]. В одном из исследований проведенном *Steel J.I.* с соавт. были обнаружены изменения коронарных артерий у всех больных, умерших от хронических обструктивных заболеваний легких, тогда как клинические и ЭКГ-признаки ИБС имелись только у 50% пациентов. Таким образом, сочетание обструктивных заболеваний и ИБС - явление нередкое. Однако в настоящее время нет убедительных данных ведущей роли ИБС в возникновении аритмии у больных хронических обструктивных заболеваний легких. Есть мнение, что измененные коронарные артерии не всегда расширяются в ответ на гипоксемию, гиперкапнию, нарушения кислотно-щелочного равновесия. Возникшая, вследствие этого, гипоксия миокарда может привести к развитию серьёзных нарушений сердечного ритма [1].

Хронические обструктивные заболевания легких с дыхательной недостаточностью характеризуются развитием ряда нейрогуморальных расстройств, которые могут оказать влияние на возникновение нарушений ритма сердца. Многие авторы указывают на важную патогенетическую роль артериальной гипоксемии в возникновении аритмии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. В своих наблюдениях *D. Sideris* и соавт. [1] выявили, что при $PaO_2 < 37$ мм. рт. ст. желудочковые аритмии высоких градаций регистрировались у 86% больных. У пациентов с более высоким уровнем PaO_2 частота желудочковых экстрасистол была достоверно ниже. *S. Ayres* [9], также обнаружили тесную связь между частотой желудочковых аритмий и степенью выраженности гипоксемии.

Действие гипоксии на организм приводит к функциональной напряженности (стрессу), в ответ на которую формируется новое устойчивое состояние, определяющее системный характер изменений [6]. Другим немаловажным фактором, тесно связанным с уровнем гипоксемии, является легочная гипертензия и гемодинамическая перегрузка правых отделов сердца[1]. Высокая легочная гипертензия более чем у 80% больных приводит к развитию ХЛС и правожелудочковой недостаточности[6].

Метаболический ацидоз, отражающие тяжелую дыхательную недостаточность с задержкой в крови CO_2 , также способствует возникновению нарушения ритма сердца. В эксперименте дыхательный ацидоз увеличивал порог фибрилляции желудочков у собак на 170%, тогда как при метаболическом ацидозе отмечено уменьшение порога. Предполагается, что основным механизмом брадиаритмий является инактивация ацетилхолинэстеразы в условиях метаболического ацидоза с повышением концентрации ацетилхолина в зонах водителя ритма [1].

Гроссу А.А с соавт. отмечают особую опасность алкалоза в сочетании с гипоксемией в возникновении нарушения сердечного ритма. Такие состояния могут возникать у больных с дыхательной недостаточностью при применении ИВЛ. Кроме того, к метаболическому алкалозу предрасполагает использование у больных ХОЗЛ стероидных гормонов и диуретиков [9]. Дополнительными аритмогенными факторами является гипокалиемия и другие электролитные расстройства [1].

В попытке найти новое объяснение частого обнаружения преимущественно суправентрикулярных аритмий особое внимание привлекло хорошо известное положение о том, что астма характеризуется повышением тонуса блуждающего нерва. Стойкая ваготония при этом заболевании позволяет предположить, что и функция синусового узла находящегося под контролем блуждающего нерва, также будет подвергаться параллельным с динамикой бронхиального тонуса изменениям. При обследовании контингента больных по специальной методике, *Leff A.* с соавт. выявил, что у почти 91% больных бронхиальной астмой и нарушением сердечного ритма имела место выраженная ваготония[11]. Однако, *Гембицкий Е.В.* с соавт. показали, что для большинства больных характерна стойкая синусовая тахикардия. Имеющееся противоречие может быть объяснено не только стимуляцией сосудисто-двигательного центра в условиях гипоксии и гиперкапнии, но и своеобразным феноменом «ускользания» сердца из-под влияния блуждающего нерва [8]. Именно с этим связано возрастание ЧСС, подавление автоматизма синусового узла, проявление автоматии гетеротопных, прежде всего суправентрикулярных водителей ритма.

Активация симпатической нервной системы, имеющая место у больных БА, особенно в период обострения заболевания, является важным фактором в генезе аритмий [10]. Повышение активности симпатоадреналовой системы, с одной стороны, сопровождается повышением концентрации норадреналина в плазме крови за счет увеличения его секреции симпатическими окончаниями; а с другой стороны, изменяется адренергический рецепторный аппарат миокарда, происходит значительное уменьшение количества и плотности P_1 -рецепторов, тогда как плотность β_2 -рецепторов практически не изменяется (*Bristow M.R. et al.*).

Кардиотоксическое действие катехоламинов приводит к формированию активных свободных радикалов[12], запускается апоптоз кардиомиоцитов, провоцируется ишемия миокарда и нарушения ритма сердца [10].

В качестве механизмов аритмогенеза могут выступать ускоренный автоматизм, триггерная активность и механизм re-entry. Все эти механизмы могут потенцироваться действием катехоламинов. Вдобавок к этому, симпатическая нервная система может провоцировать развитие гипокалиемии и ишемии (которые сами по себе могут приводить к появлению нарушений сердечного ритма).

Все катехоламины действуют путем стимуляции фермента адеилицик-лазы, которая повышает внутриклеточный уровень циклического аденозин монофосфата (ц-АМФ). Стимуляция альфа-адренорецепторов и парасимпатической нервной системы уменьшает содержание ц-АМФ. Катехоламины оказывают мощное инотропное и хронотропное действие на сердце. Наклон 4 фазы специализированных клеток проводящей системы увеличивается, а рефракторный период клеток миокарда предсердий и желудочков и атрио-вентрикулярного узла уменьшается.

Катехоламины ускоряют проведение возбуждения в месте соединения волокон Пуркинье с миофибриллами, эндокарду и усиливают сокращение миокарда. Имеются данные о том, что катехоламины замедляют проведение возбуждения по волокнам Пуркинье. Одновременное ускорение проведения импульса по эндокарду и нервно-мышечным мостикам и замедление по волокнам Пуркинье может лежать в основе проаритмогенного эффекта катехоламинов. Эти изменения могут способствовать возникновению аритмий вследствие усиления местных нарушений времени активации и реполяризации в проводящей системе сердца и миокарде и таким образом, повышать возникновения re-entry после экстрасистол. Этим эффектом можно объяснить то, что у животных экстрасистолы вызывали фибрилляцию на фоне введения норадреналина.[3]

Повышение концентрации в крови катехоламинов приводит к истощению запаса норадреналина в миокарде, разрушению симпатических нервных окончаний. Все это вызывает изменение продолжительности и формы потенциала действия в клетках миокарда, приводя к электрофизиологическим нарушениям (*Daly P.A., 1990*). Гипоксия, изменения рН и парциальное давление углекислого газа в артериальной крови, заболевания миокарда повышают чувствительность сердца к этим эффектам (*Rona C., 1959*).

Исследования, проводимые *Schatman M. C соавт.* с использованием холтеровского мониторирования ЭКГ, показали, что у больных ХОБЛ часто встречаются нарушения сердечного ритма, в генезе которых играют роль многие факторы, в том числе и проводимая бронхолитическая терапия. Однако, трудно отделить аритмии, связанные непосредственно с заболеванием легких, от нарушений ритма, спровоцированных проводимой терапией, поскольку большинство пациентов принимает бронходилататоры (бета-адреномиметики и метилксантины)[3].

Имеются указания, что содержимое ингаляторов (фтористые углеводороды), симпатические амины, метилксантины, кортикостероиды, ответственны за возникновение нарушений сердечного ритма, и даже летальных исходов у больных с заболеваниями легких.

Многие авторы связывают повышенную смертность среди больных бронхиальной астмой с назначением высоких доз бета₂-агонистов, при этом, в качестве одной из причин может быть их кардиотоксическое действие [3].

Имеется четкая взаимосвязь между частым использованием ингаляционных бета-адреномиметиков и заболеваемостью и смертностью от бронхиальной астмы. Было показано, что увеличение смертности от бронхиальной астмы связано с

использованием фенотерола и частым применением салбу-тамола (*Sears M.R. et al., 1994*). Показано, что летальность больных бронхиальной астмой, ингалирующих бета-агонисты была достоверно выше, чем в остальной популяции больных. При этом, летальность была выше у больных, использующих фенотерол, чем у пациентов, ингалирующих альбутерол, хотя это различие может быть объяснено неэквивалентностью дозы этих препаратов. Смертность резко возростала при использовании в месяц более 1,4 баллончика, содержащего по 20000 мкг препарата. Была продемонстрировано, что риск летального исхода у больных БА, использующих в течение месяца на 1 баллончик бета-адреномиметика больше, в два раза превышает таковой у аналогичных пациентов (*Suissa S/ et al., 1994*).

На степень кардиотоксического действия может оказывать характер поступления в организм бета-адреномиметика. Так, салбутамол, при введении его с помощью небулайзера оказывал более выраженное аритмогенное действие, чем с использованием дозирующего ингалятора (*Eidelman D.H. et al., 1987*). Симпатомиметики могут усиливать кардиотоксический эффект других средств. *J.Zavec* (1991) в эксперименте на животных продемонстрировал: введение тербуталина усиливало проаритмогенное действие сердечных гликозидов, а добавление галотана повышает проаритмогенный потенциал самих симпатомиметиков (*Zuckerman R., 1991*). Одним из механизмов проаритмогенного действия бета-адреномиметиков является снижение калия в крови. Снижение уровня калия в крови при воздействии бета₂-адренорецепторов возникает в независимости от действия инсулина, альдостерона и функции почек. Образование ц-АМФ приводит к стимуляции натрий-калиевого насоса, который закачивает калий в клетки поперечно-полосатой мускулатуры. Общее количество калия остаётся при этом постоянным, так как нет повышенной экскреции калия с мочой и калом. Изменение концентрации уровня калия вызывает гиперполяризацию клеточных мембран. Это может объяснить повышенную частоту тяжелых аритмий у больных острым инфарктом миокарда, уровень калия у которых понижается в ответ на высокий уровень адреналина крови. По данным *L.Velsquez, R.Muoz* (1991) использование салбутамола в дозах 4 мкг/кг снижало уровень калия в крови на 1,4 - 1,6 ммоль/л. При сравнении фенотерола и салбутамола оказалось, что фенотерол в большей степени снижал уровень калия в крови, чем салбутамол; скорректированный QT удлинился соответственно на 0,011 + 0,003 с и 0,003 + 0,003 с, (*Newhouse M.T. et. al., 1996*)

Следует заметить, что аритмии могут провоцировать и различные ингредиенты, входящие в состав ингаляторов, такие как фтористые углеводороды. Фтористые углеводороды, такие как фреоны, используются в качестве пропеллентов в большинстве медицинских спреев. Считают, что они абсолютно нетоксичны, однако, в настоящее время установлено, что фреоны снижают сократительную способность миокарда и изменяют проведение по миокарду, повышая чувствительность миокарда к проаритмогенному действию катехоламинов, особенно, адреналина. Фтористые углеводороды, сами по себе в высоких дозах, могут вызывать аритмии. Даже рекомендованные дозы в виде одной или двух ингаляций аэрозоля, могут создавать в артериальной крови пациента концентрацию пропеллента равную одной четвертой концентрации, вызывающую аритмии у анестезированных животных (*Dollery C.T., 1974*) Таким образом, чрезмерное использование этих аэрозолей пациентами в состоянии гипоксии может повышать содержание фреонов в крови до опасного уровня[3].

Нарушения сердечного ритма может возникнуть и в результате применения теофиллинов, которые обладают аритмогенным действием. Ряд авторов показали, что внутривенное введение эуфиллина уменьшает порог возникновения фибрилляции желудочков, что усугубляется гипоксемией и дыхательным ацидозом. В ряде исследований установлено, что эуфиллин может усиливать синусовую тахикардию и провоцировать возникновение предсердных и желудочковых экстрасистол [1]. В тоже время ряд других авторов считает, что в терапевтических концентрациях эуфиллин не увеличивает риск возникновения нарушения ритма сердца [1]. Однако в своем исследовании *G.Bittar u H.Friedman* (1991) отметили, что нарушения ритма, вызванные пероральным приемом теофиллина, могут возникать даже, если его концентрация в крови не превышает средне-терапевтическую. Многофокусная предсердная тахикардия, развивающаяся при его передозировках, может приводить к внезапной смерти.

Токсические эффекты теофиллина могут проявляться как в виде незначительных симптомов, так и опасных для жизни осложнений. Эпизоды желудочковой тахикардии развивались у пациентов, имеющих в анамнезе нарушения ритма или поступивших в тяжелом состоянии. При концентрации теофиллина 21-40 мкг/мл у ряда пациентов регистрировались наджелудочковые аритмии. У тяжелых больных ХОБЛ и пациентов, имеющих в анамнезе аритмии, серьезные побочные эффекты теофиллина развиваться даже при незначительном повышении его концентрации в крови (*Emerman C.L. et al., 1990*). Наиболее частыми клиническими признаками теофиллиновой интоксикации являлись желудочно-кишечные расстройства, синусовая тахикардия и наджелудочковые аритмии. По данным *A.Patel et al. (1981)* при пероральном приеме аминофиллин оказывал аритмогенное и хронотропное действие, но не влиял на тяжесть аритмий.

Вероятность развития аритмий у больных ХОБЛ возрастает при одновременном назначении метилксантинов и бета-адреномиметиков. *A.Cukier et al. (1994)* показали, что комбинация этих препаратов может способствовать увеличению общего числа желудочковых экстрасистол и появлению более сложных нарушений сердечного ритма. Добавление к сальбутамолу теофиллина достоверно увеличивало частоту сердечных сокращений и вызывало появление наджелудочковых аритмий (*Eidelman D.H. et al., 1987*).

Таким образом, несмотря на то, проблема нарушений сердечного ритма при обструктивных заболеваниях лёгких высоко актуальна, до сих пор остаются вопросы, требующие дальнейшего изучения. Ранняя диагностика аритмий, энергичные лечебные мероприятия способствуют улучшению состояния и увеличению продолжительности жизни больных с лёгочной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гроссу А.А., нарушение сердечного ритма у больных с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких/А.А. Гроссу, А.А. Штырбул //Терапевт. арх. – 1988. - №12. – С. 133-136.
2. Доля Е.М. Нарушение сердечного ритма у больных бронхиальной астмой/ Е.М. Доля// Вестн. Харьковского нац. ун-та им. В.Н.Каразина: - Харьков, 2005. - №658. – С. 68-72.
3. Кучмин А.Н. Нарушение сердечного ритма у больных бронхиальной астмой: /дис. д-ра мед. наук/ А.Н. Кучмин. – СПб., 2002.

4. Манцурова А.В., Медикаментозная коррекция безболевого ишемии миокарда у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких/ А.В. Манцурова, А.А. Свиридов., З. О. Гринева // Рос. Кардиол. журн. – 2000. - №3. – С. 8-11.
5. Палеев Н.Р., Роль велоэргометрии в комплексной диагностике ишемической болезни сердца у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. / Н.Р. Палеев, Н.К. Черейская, С. С. Кольцун //Клинич. Медицина. – 1999 - №9. – С. 18-21.
6. Свиридов А.А., Безболевая ишемия миокарда у больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких и возможности лечения/ А.А. Свиридов, А.В. Манцурова//Рос. Кардиол. журн. – 2000. - №1.-С. 68-72.
7. Синопальников А.И., Нарушения сердечного ритма у больных бронхиальной астмой/ А.И.Синопальников, Л.М.Печатников, В.Г.Алексеев // Клинич. Медицина. – 1987. – Т.65, №3. – С. 58-63.
8. Фролькс В.В. Физиология сердца// Физиология кровообращения. – Л., 1980.-С. 362-363.
9. Ayres S.M. Hypoxemia, hypercapnia and cardiac arrhythmias: The importance of regional abnormalities of vascular distensibility / S.M.Ayres, H.Mueller // Chest. - 1973. - Vol. 63, № 3. - P. 981-985.
10. Butrous G., Adrenergic effects on re-entrant ventricular rhythms in subacute myocardial infarction / G.Butrous. // Circulation. - 1992. - Vol. 86, № 1. - P. 247-254.
11. Leff A., Pathogenesis of asthma/A.Leff //Chest. – 1982. – Vol. 81. – P. 224-229.
12. Ruffolo R., Neurohormonal activation, oxygen free radicals, and apoptosis in the pathogenesis of congestive heart failure / R.Ruffolo, G.Feuerstein // J. Cardiovasc.Pharmacol.-1998.-Vol.32, № 1.- P. 22-30.

SOME ACUTE QUESTIONS CONCERNING CARDIO RHYTHM DISORDERS PATHOGENESIS IN THE PATIENT WITH COPD

O.M. Uryasyev, V.M.Varvarin

In this article new theories of arrhythmias in the patients with COPD are shown. The following data show that etiopathogenesis of this disorders are multifactor and multileveled, on different external and internal factors.