

Е.М. Радченко, д.м.н., профессор, завідувача кафедрою внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

COVID-19 і хронічне обструктивне захворювання легких: точки соприкосновения і зони ризику

Во время пандемии COVID-19 возрастает внимание клиницистов к респираторным симптомам. Кашель и прогрессирующая одышка являются основными проявлениями тяжелой коронавирусной пневмонии [1]. В то же время не теряет актуальности проблема хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), которая имеет в разы большие масштабы и медико-социальные последствия.



Е.М. Радченко

Пациенти с ХОЗЛ имеют склонность к тяжелому течению COVID-19, и потому в этот непростой период они нуждаются в строгом соблюдении противоэпидемического режима и тщательном контроле базисной терапии для предупреждения обострений и госпитализаций.

ХОЗЛ + COVID-19 = РИСК × 6

G. Lipri и соавт. [2] осуществили метаанализ 7 исследований, проведенных с начала 2020 года в Китае в разных когортах больных COVID-19 (всего 1592 пациента).

Установлено, что наличие ХОЗЛ ассоциируется с увеличением риска тяжелого течения COVID-19 в 5,6 раза.

Уже подсчитано, как риск транслируется в смертность. По сообщениям Китайского центра контроля и профилактики заболеваний [3], общий показатель смертности составлял 2,3%, что соответствовало 1023 летальным исходам из 44 672 подтвержденных случаев COVID-19.

У лиц с хроническими заболеваниями органов дыхания показатель смертности составлял 6,3%, то есть был в 2,7 раза выше.

У пациентов с ХОЗЛ тяжелому поражению легких при пневмонии способствуют нарушения местного и системного воспалительного ответа, дисбаланс микробиома, персистирующая гиперпродукция слизи с нарушенным соотношением синтеза муцинов, структурные изменения легочной ткани и бронхов [4]. Экспериментально установлено, что процесс инфицирования клеток хозяина коронавирусом опосредован связыванием с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2). Эти рецепторы находятся на альвеолах легких, в сердце и сосудах и экспрессируются в повышенном количестве у пациентов с ХОЗЛ [5, 6].

Эксперты Глобальной инициативы по ХОЗЛ (GOLD) признают угрозу COVID-19 и призывают пациентов с этим заболеванием тщательно придерживаться противоэпидемического режима в связи с повышенным риском смерти в случае инфицирования [7]. Во время эпидемии учреждениям здравоохранения рекомендуется оптимизировать процессы оказания медицин-

ской помощи. Часть плановых визитов может быть заменена телефонными консультациями, а плановые госпитализации – отложены.

Также в официальном заявлении GOLD обращает внимание на критическую необходимость пациентам с ХОЗЛ продолжать ранее назначенную базисную терапию для предупреждения развития обострений и госпитализаций. Несмотря на обеспокоенность относительно возможного негативного влияния кортикостероидов на иммунный ответ и течение COVID-19, GOLD не видит научного обоснования для прекращения ингаляционной или системной терапии кортикостероидами во время эпидемии у пациентов с ХОЗЛ, если такая терапия им показана.

Исходя из статистики распространения ХОЗЛ в Украине, а это приблизительно 3 млн больных и до 7% взрослого населения, по оценкам Национального института фтизиатрии и пульмонологии [8], обострения хронической бронхообструкции являются наиболее частой причиной одышки, с которой может сталкиваться врач в клинической практике. Для таких пациентов своевременная диагностика и лечение – это профилактика дыхательной недостаточности и спасенные годы жизни. С другой стороны, пациент с инфекционным обострением ХОЗЛ нуждается в тщательном обследовании на предмет исключения COVID-19.

Клинический сценарий

Мужчина 65 лет, агроном на пенсии. Обратился к семейному врачу с жалобами на одышку. Во время нагрузок одышка усиливается, сочетается с ощущением «давления в груди», возникает кашель, иногда с выделением мокроты. Примерно неделю назад заболел простудой, с повышением температуры тела, симптомами заложенности носа, ринореей, кашлем. В настоящий момент не считает, что полностью выздоровел, отмечает ухудшение одышки после простуды. Контакт с другими лицами с признаками респираторных инфекций отрицает. В последнее время одышка начала возникать даже при передвижениях в пределах двора и выполнении обычных домашних дел, что и стало причиной обращения. Анамнез жизни и семейный анамнез неотягощены. Пациент утверждает, что никогда не жаловался на здоровье и за последние 20 лет ни разу не обращался к врачам. При детальном расспросе отмечает, что его

физическая выносливость при выполнении обычной работы постепенно уменьшалась в течение последних лет, хотя момент появления одышки точно не припоминает. На пенсии 2 года, но ведет большое домашнее хозяйство. Курит по 1-1,5 пачки сигарет каждый день на протяжении 30 лет; жалеет, что не избавился от этой привычки, хотя не раз пытался.

Данные объективного осмотра. Нормостенического телосложения. Рост – 188 см. Масса тела – 90 кг. Грудная клетка правильной формы. Температура тела – 36,7 °С. Кожа сухая, чистая. На языке белый налет. Частота дыхания – 28/мин. Привлечения дополнительной дыхательной мускулатуры не отмечается. Цианоза нет. Аускультативно над всей поверхностью легких дыхательные шумы ослаблены, с удлинением фазы выдоха. Выслушиваются свистящие хрипы над верхними полями обоих легких. Пульсоксиметрия: насыщение крови кислородом – 95% при дыхании комнатным воздухом. Артериальное давление – 140/85 мм рт. ст. Пульс правильный, умеренного наполнения, частота – 97 уд/мин. При аускультации сердца тоны ясные, без расщеплений, систолической дрожи, шума трения перикарда. Несколько усиленный II тон над легочной артерией. На голенях невыраженные отеки.

Вероятный предварительный диагноз:

- Эмболия легочной артерии?
- Хроническое обструктивное заболевание легких?
- Пневмония (COVID-19)?
- Ишемическая болезнь сердца?
- Первоочередное обследование:**
- Спирометрия?
- ЭКГ?
- Тест на SARS-CoV-2?
- Рентгенография грудной клетки?

Интерпретация жалоб и анамнеза

Приведенный клинический сценарий иллюстрирует типичную манифестацию ХОЗЛ в пожилом возрасте. Во время эпидемии COVID-19 вызываются настороженность любые респираторные симптомы, возникающие впервые, особенно связанные с эпизодом острой вирусной инфекции. Однако в этом случае из анамнеза достаточно четко вырисовывается постепенное начало заболевания с прогрессирующей

одышкой. В пользу хронического бронхообструктивного синдрома свидетельствует и большой стаж курения.

ВОЗ определяет случаи, подозрительные на COVID-19, по таким критериям [9]:

А Пациент с острым респираторным заболеванием (лихорадка и по крайней мере еще один симптом из таких, как кашель, одышка) и с историей путешествия (поездки) либо прибытия из региона, где зафиксированы групповые случаи COVID-19, в течение 14 дней до начала симптомов.

Б Пациент с любым острым респираторным заболеванием, который контактировал с лицом с подтвержденной или предполагаемой COVID-19 в течение 14 дней до начала симптомов.

С Пациент с тяжелым острым респираторным заболеванием (лихорадка и по крайней мере еще один симптом из таких, как кашель, одышка, вызвавшие потребность в госпитализации), при отсутствии альтернативного диагноза, который мог бы объяснить клинические проявления.

По данным ретроспективного исследования 1099 пациентов с подтвержденной COVID-19 в китайском городе Ухань [10], клинические проявления коронавирусной инфекции достаточно разнообразны, хотя в целом вписываются в симптомокомплекс острой респираторной вирусной инфекции. Лихорадка как самый частый симптом присутствовала у 43,8% больных на момент госпитализации, но достигла показателя 88,7% во время лечения в стационаре. Второе место по частоте занял кашель (67,8%). У 33,7% больных наблюдалось отхождение мокроты. До 40% пациентов жаловались на общее недомогание и истощение. Частота одышки составила 18,7% в общей когорте госпитализированных пациентов, но возросла до 37,6% среди больных с тяжелым течением COVID-19.

Учитывая анамнез и критерии ВОЗ, пациент из клинического сценария не попадает под подозрение на COVID-19. Пациенты с ХОЗЛ очень чувствительны к воздействию различных факторов, в том числе респираторных вирусов, которые могут приводить к обострению. Эпизод ОРВИ может стать триггером ухудшения одышки, что заставляет больного обратиться к врачу, как в описанном сценарии. Но на момент обращения признаки острого респираторного заболевания отсутствуют. Даже если в подобном случае ПЦР-тестирование на SARS-CoV-2 будет назначено, ожидать результата придется 2-3 дня. **А подтвердить диагноз ХОЗЛ и начать лечение следует уже сегодня.**

Верификация диагноза

Согласно Унифицированному клиническому протоколу медицинской помощи (далее – УКПМП) [11], в первичной диагностике и лечении типичных случаев ХОЗЛ ключевую роль играют врачи первичного звена (приказ Министерства здравоохранения Украины от 27 июня 2013 года № 555). УКПМП основывается на стратегических рекомендациях Глобальной инициативы по хроническому обструктивному заболеванию легких (GOLD), которые являются отраслевым стандартом и регулярно пересматриваются с учетом обновлений научной базы [13].

Диагноз ХОЗЛ должен быть подтвержден с помощью спирометрии [11, 13]. Стандартный протокол предусматривает выполнение пробы на максимальную скорость потока воздуха за 1-ю секунду при форсированном выдохе (ОФВ₁) через 10-15 минут после ингаляционного введения быстродействующего

Степень тяжести		ОФВ ₁ после приема бронхолитика, % от должного
1	Легкая	≥80
2	Умеренная	50 ≤ ОФВ ₁ <80
3	Тяжелая	30 ≤ ОФВ ₁ <50
4	Очень тяжелая	ОФВ ₁ <30

GOLD классификация	4	C	D	≥2	Анамнез обострений за предыдущий год
	3				
2		A	B	1	
1				0	
		ММКД <2	ММКД ≥2		
		ТОХ <10	ТОХ ≥10		
		Симптомы			

бронходилататора (сальбутамол в дозе 400 мкг). Уменьшение соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ <0,7 (70%) свидетельствует о наличии бронхообструкции, характерной для ХОЗЛ.

ЭКГ не входит в стандарт диагностики ХОЗЛ. Однако одышка и другие симптомы ХОЗЛ, такие как усталость, периферические отеки, тахикардия, также часто встречаются при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Они составляют основную и, вероятно, важнейшую группу сопутствующих заболеваний у пациентов с ХОЗЛ. Кроме того, прослеживается взаимоотношающая патогенетическая связь ССЗ с COVID-19. Рецепторы АПФ-2, которые экспрессируются в большом количестве на альвеоцитах легких и считаются точкой входа вируса в клетки, также распространены в сердце и сосудах, где составляют ключевое звено ренин-ангиотензиновой системы [5, 14]. С первых месяцев эпидемии стало понятно, что пациенты с гипертензией, сахарным диабетом и ожирением, а также с установленными ССЗ являются особенно уязвимыми и быстро пополняют неутешительную статистику смертности от COVID-19. **Повышенная уязвимость пациентов с ХОЗЛ к инфекции COVID-19 может быть также связана с повышенной частотой перечисленных коморбидных состояний в данной группе больных.** С другой стороны, ССЗ могут быть первичной манифестацией COVID-19, а также могут развиваться вторично по отношению к острому поражению легких вследствие увеличения нагрузки на миокард. К наиболее частым сердечно-сосудистым проявлениям COVID-19 относят ишемическое поражение миокарда, миокардит и сердечные аритмии [14].

Поэтому в описанном клиническом сценарии ЭКГ является целесообразным методом обследования пациента на первичном звене, что позволяет провести быструю дифференциальную диагностику между острыми поражениями миокарда и ХОЗЛ.

Электрокардиографическими признаками, свидетельствующими в пользу легочного сердца при хронической бронхообструкции (но не исключаями другого диагноза), могут быть: синусовая тахикардия; смещение электрической оси сердца вправо; легочный зубец Р (амплитуда Р >2,5 мВ в нижних отведениях, чаще aVL);

низкий вольтаж комплекса QRS; блокада правой ножки пучка Гиса. Кроме того, у больных ХОЗЛ может отмечаться умеренная депрессия сегмента ST в нижних отведениях, что отражает аномалии реполяризации предсердий.

Ускорение сердечного ритма особенно часто встречается при обострениях ХОЗЛ и выступает компенсаторным механизмом при гипоксии либо дисфункции правого желудочка сердца (*cor pulmonale*). Чаще всего при ХОЗЛ встречается синусовая тахикардия, но также возможны другие наджелудочковые аритмии: предсердная тахикардия, фибрилляция или трепетание предсердий. Последние широко распространены в популяции старше 60 лет [15].

P pulmonale часто можно увидеть на ЭКГ у пациентов с ХОЗЛ. Увеличение вольтажа зубца Р отражает гипертрофию правого предсердия, однако этот признак недостаточно чувствителен [16]. Амплитуда может динамически изменяться и обычно достигает максимумов в периоды обострений ХОЗЛ [17].

При подозрении на другие причины респираторных симптомов могут быть назначены дополнительные обследования: рентгенография или компьютерная томография грудной клетки, микробиологическое исследование мокроты, если она имеет гнойный характер [11].

Оценка риска и назначение терапии

Согласно рекомендациям GOLD и УКПМП ХОЗЛ, следующим шагом после спирометрического подтверждения диагноза является определение группы риска. Для этого проводится комплексная оценка с учетом выраженности симптомов, тяжести бронхообструкции по данным спирометрии (табл. 1), а также частоты обострений. В результате пациент относится к одной из четырех групп риска, что и определяет дальнейшую тактику лечения (табл. 2).

Процедура оценки ABCD и ее инструменты детализированы в УКПМП [11]. Отметим лишь, что спирометрия и оценочные шкалы (Модифицированная шкала Международного консорциума исследователей – мМКИ, тест по оценке ХОЗЛ – ТОХ) доступны для использования на первичном звене и не требуют значительных затрат времени. Поэтому в типичных случаях дебюта или обострения ХОЗЛ диагностика

и подбор базисной терапии могут и должны быть выполнены на первичном уровне. В условиях эпидемии COVID-19 это значительно упрощает маршрут пациента (если он не нуждается в госпитализации), уменьшает риск дополнительных контактов и инфицирования.

Пациент из клинического сценария, вероятно, попадет в группу А, учитывая умеренную выраженность симптомов при весьма значительных ежедневных нагрузках и при условии, если результатом спирометрии будет ОФВ₁ в пределах от 50 до 80% от должного. К группе А относятся малосимптомные больные низкого риска (мМКИ <2; ТОХ <10; степень бронхообструкции GOLD1-2).

Принадлежность к группе определяет рациональную терапию ХОЗЛ. Правильно подобранная и вовремя назначенная базовая медикаментозная терапия может значительно замедлить прогрессирование бронхообструкции, уменьшить тяжесть и частоту обострений, предотвратить развитие осложнений и улучшить качество жизни пациентов [11, 13]. Кроме того, своевременное предупреждение осложнения уменьшает риск дополнительных контактов и инфицирования SARS-CoV-2, что чрезвычайно важно для пациентов с ХОЗЛ, учитывая высокую смертность от COVID-19.

Основу базисной терапии ХОЗЛ составляют ингаляционные средства. Бронходилататоры короткого действия – терапия первой линии для пациентов группы А. К этой группе относятся β_2 -агонисты короткого действия (БАКД) и холинолитики короткого действия (ХКД). Ингаляционные бронходилататоры при ХОЗЛ являются центральным элементом контроля симптомов. Регулярное или «по необходимости» применение БАКД/ХКД улучшает ОФВ₁ и облегчает симптомы (уровень доказательств А).

По мере увеличения тяжести заболевания и перехода к более высоким клиническим группам акценты в терапии смещаются в сторону β_2 -агонистов длительного действия (БАДД) и холинолитиков длительного действия. БАДД обеспечивают преимущество в виде 12-часового контроля симптомов и имеют доказательства

положительного влияния на прогноз при ХОЗЛ. Основу терапии групп В, С и D составляют комбинированные препараты – один или два бронходилататора длительного действия в сочетании с ингаляционными кортикостероидами (ИКС).

При этом не исключается дополнительная польза для пациента от применения БАКД по необходимости [13]. Так, в перекрестном рандомизированном исследовании было установлено, что после длительного лечения БАДД (индакатеролом или формотеролом) у пациентов со стабильным течением ХОЗЛ сохраняется чувствительность дыхательных путей к действию БАКД сальбутамола. При этом ингаляции сальбутамола обеспечивали дополнительное повышение ОФВ₁. Результаты этого исследования обосновывают применение сальбутамола как быстродействующего средства для устранения бронхоспазма даже у тех пациентов, которые лечатся бронходилататорами длительного действия [18].

БАКД и ИКС в режиме повторяющихся небулайзерных ингаляций незаменимы при лечении обострений ХОЗЛ. Небулайзерная терапия позволяет доставить высокие терапевтические дозы препаратов в легкие в мелкодисперсном аэрозоле за короткий период времени, что недоступно для других ингаляционных форм. Больной с интенсивной одышкой имеет серьезные трудности при использовании дозированных ингаляторов. **Чтобы ввести 5 мг сальбутамола через аэрозольный ингалятор, нужно больше часа, а в небулайзированной форме – в среднем 10 минут. Благодаря изобретению более селективных β_2 -агонистов (сальбутамола) удалось значительно снизить уровень нежелательного воздействия на миокард [19, 20].**

Современные ИКС, например флютиказон, при введении с помощью небулайзера обеспечивают максимальный противовоспалительный эффект в минимальной дозе и с минимальным риском системного действия. Известно, что флютиказона пропионат характеризуется более высокой аффинностью к глюкокортикоидным

рецепторам и меньшей абсолютной биодоступностью, чем будесонид [21].

Метилксантин (теофиллин, доксифиллин) являются альтернативными средствами, которые могут применяться отдельно или добавляться к препаратам первого и второго выбора при недостаточном контроле симптомов. Однако они не заменяют ингаляционную терапию, если пациент не имеет к ней противопоказаний [11]. БАКД (сальбутамол) по сравнению с метилксантинами обеспечивает селективное действие в дыхательных путях и лишен нежелательных системных, в частности сердечно-сосудистых, эффектов.

Антиоксиданты и муколитические препараты. Из этой группы средств наибольший опыт применения имеет ацетилцистеин (АЦ). Его рекомендуется назначать пациентам с частыми обострениями, анамнезом тяжелого курения. АЦ – известный антиоксидант и дисульфидоразрушающий агент, что было подтверждено многими исследованиями. АЦ способен пополнять пул другого важного антиоксиданта глутатиона при его истощении, параллельно осуществляя функции прямого антиоксиданта для некоторых соединений. Недавно был открыт новый механизм влияния АЦ – способность разрушать тиолизированные белки [12].

Не рекомендуется использовать муколитические препараты для предотвращения обострения у пациентов со стабильным течением ХОЗЛ. При хроническом кашле и выделении мокроты АЦ может уменьшать эти симптомы. Регулярная терапия муколитиками снижает риск обострений в отдельных группах пациентов (уровень доказательств В) [11, 13].

Не следует забывать о немедикаментозных методах, которые также детализированы в УКПМП. Отказ от курения является наиболее эффективным и рентабельным лечением ХОЗЛ у курильщиков. Доказано, что прекращение курения замедляет темпы уменьшения ОФВ₁. Поэтому обязанность врача – оказывать помощь в отказе от курения при любой возможности.

Список литературы находится в редакции.

СПРАВКА «ЗУ»

Небулизированные формы БАКД и ИКС в короткое время создают высокие терапевтические концентрации в легких, что способствует быстрому облегчению симптомов. Муколитики с различными путями введения помогают подобрать оптимальную терапию каждому пациенту с продуктивным кашлем и облегчить его состояние.

На сегодня в Украине представлены растворы сальбутамола сульфата (в 1 мл – 1 мг сальбутамола) в однодозовых контейнерах, предназначенных для небулайзерной терапии, в том числе для лечения больных ХОЗЛ. Сальбутамол – селективный бронхолитик, признан золотым стандартом БАКД. Бронхолитический эффект от применения небулизированного сальбутамола начинается уже на 4-5-й минуте после ингаляции и продолжается 4-6 часов. В настоящее время на рынке Украины доступный современный небулизированный сальбутамол с усовершенствованным составом действующего и вспомогательных веществ.

В качестве ИКС у больных с диагностированной бронхообструкцией препаратами выбора могут быть лекарственные средства в виде монодозовых контейнеров с действующим веществом флютиказона пропионат (в 1 мл раствора – 1 мг флютиказона) для применения со струйным небулайзером. Флютиказона пропионат имеет высокое сродство и длительную связь с ГКС-рецепторами человека, обеспечивает мощное противовоспалительное действие (*Bootsma et al. Fluticasone propionate does not influence bone metabolism in contrast to beclomethasone dipropionate. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 924-930. * Доза: 1500 мкг.*)

В качестве муколитической терапии больным с инфекционным обострением ХОЗЛ на госпитальном этапе может быть назначен ацетилцистеин в форме инъекций (внутримышечно или внутривенно), муколитик с мощными антиоксидантными свойствами. Широко применяется в лечении пациентов, находящихся на стационарном лечении с инфекционно-воспалительными острыми заболеваниями или обострениями бронхолегочных заболеваний. Особенности ацетилцистеина среди муколитиков являются его прямой муколитический эффект без усиления секреции в дыхательных путях, начало действия с первых часов введения и способность потенцировать действие антибактериальной терапии (*Bonanomi et al. Toxicological, pharmacokinetic and metabolic studies on acetylcysteine. Eur. J. Respir. Dis. 1980; 61 (suppl. 111): 45-51.*)

