

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц

«25» апреля 2019 г.

Регистрационный № 048-0489

**МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ
(ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ
И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ)**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»; государственное учреждение «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных сил Республики Беларусь».

АВТОРЫ: к.м.н. Лапицкий Д.В., д.м.н., профессор Митьковская Н.П., Ермолкевич Р.Ф., Ряполов А.Н., Пупкевич В.А., Чирикова Т.В.

Минск, 2019

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод лечения пациентов с коморбидной патологией: хронической обструктивной болезнью легких (далее – ХОБЛ) и артериальной гипертензией (далее – АГ), основанный на результатах оценки выраженности системного воспалительного ответа, источником которого является не только ХОБЛ, но и висцеральная жировая ткань.

Инструкция предназначена для врачей – врачей общей практики, врачей-терапевтов, врачей-пульмонологов, врачей-кардиологов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ХОБЛ и АГ в стационарных и (или) амбулаторных условиях, и (или) в условиях отделений дневного пребывания.

Область применения: внутренние болезни.

Показания к применению

J 44.8 Другая уточненная хроническая обструктивная легочная болезнь;

I 10 Эссенциальная (первичная) гипертензия;

I 11 Гипертензивная болезнь сердца (гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца);

I 12 Гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением почек;

I 13 Гипертензивная (гипертоническая) болезнь с преимущественным поражением сердца и почек;

Противопоказания к применению

Обострение ХОБЛ, иные противопоказания для медицинских изделий и лекарственных средств, необходимых для реализации метода.

Перечень необходимых медицинских изделий и лекарственных средств

Мониторная пульсоксиметрическая система отечественного производства «Пульсар» (или аналог), позволяющая проводить мониторинг процента насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (далее - SpO₂), расчет кислородной емкости артериальной крови (далее – CaO₂), шунта крови в малом круге кровообращения (далее Qs/Qt);

Система холтеровского мониторирования ЭКГ;

Протокол проведения теста с шестиминутной ходьбой (далее - 6МТ);

Реактивы для биохимического определения в венозной крови уровня:

- высокочувствительного С-реактивного белка (далее – hsCRP);

- биохимического маркера дисфункции миокарда и сердечной недостаточности NT-proBNP;

- липидов крови (общий холестерин – ОХ, триглицериды – ТГ, холестерин липопротеинов низкой плотности – ХС-ЛПНП, холестерин липопротеинов очень низкой плотности – ХС-ЛПОНП, холестерин липопротеинов высокой плотности – ХС-ЛПВП);

- глюкозы крови;
- гликозилированного гемоглобина (далее - HbA1c);
- креатинина;
- мочевой кислоты;

Реактивы для биохимического определения в суточной моче уровня:

- белка (далее – микроальбуминурия при уровне белка в суточной моче от 30 до 300 мг; протеинурия при уровне белка в моче более 300 мг);

Гематологический анализатор для определения гемоглобина крови (далее – Hb);

Электрокардиограф;

Аппарат для Эхокардиографии (далее – ЭхоКГ) с возможностью доплер ЭхоКГ для определения следующих параметров:

- левые отделы сердца: индекс массы миокарда левого желудочка (далее – ИММ ЛЖ), индекс объема левого предсердия (далее – ИО ЛП), давление в левом предсердии (далее – ДЛП), наличие диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ);
- правые отделы сердца: индекс диастолического размера правого желудочка (далее – D ПЖ), фракция выброса правого желудочка (далее ФВ ПЖ), амплитуда движения кольца трикуспидального клапана (далее – TAPSE), среднее давление в легочной артерии (СрДЛА), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА);
- брахиоцефальные артерии: комплекс «интима – медиа» (далее – КИМ), наличие атеросклеротических бляшек;

Калькулятор для расчета индексов:

- индекс массы тела (далее – ИМТ): $\text{масса тела (кг)} / (\text{рост (см)})^2$;
- скорость клубочковой фильтрации по MDRD (далее – СКФ): $186 \times (\text{креатинин (мкмоль/л)} / 88,67)^{-1,154} \times \text{возраст (годы)}^{-0,203}$;
- индекс висцерального ожирения (далее – ИВО): $(\text{окружность талии (см)} / (39,68 + 1,88 \times \text{ИМТ (кг/см}^2))) \times (\text{ТГ (ммоль/л)} / 1,03) \times (1,31 / \text{ХС-ЛПВП (ммоль/л)})$;
- процент содержания жировой ткани (далее - %ЖТ): $1,2 \times \text{ИМТ (кг/см}^2) + 0,23 \times \text{возраст (годы)} - 10,8 \times 1$ (1 - для мужчин и 0 - для женщин) - 5,4;
- Должное расстояние, которое должен пройти пациент в 6МТ: $7,57 \times \text{рост (см)} - 1,76 \times \text{масса (кг)} - 5,02 \times \text{возраст (годы)} - 309$ (мужчины), $2,11 \times \text{рост (см)} - 2,29 \times \text{масса (кг)} - 5,78 \times \text{возраст (годы)} + 667$ (женщины);

Лекарственные средства:

- аторвастатин (20 мг, 40 мг), розувастатин (10 мг, 20 мг), ирбесартан (75 мг, 150 мг, 300 мг), небиволол (2,5 мг, 5 мг);
- лекарственные средства, обладающие антифибротической активностью: спиронолактон (25 мг, 50 мг, 100 мг);

Технология применения метода

I этап предполагает **определение у пациента с ХОБЛ и АГ вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий:**

Выявить факторы риска сердечно-сосудистой патологии (далее – ССП):

- мужской пол;
- возраст более 55 лет;
- анамнез курения;
- семейный анамнез ранней ССП (для мужчин – сердечно-сосудистые события в возрасте до 55 лет, для женщин – до 65 лет);
- артериальная гипертензия («офисное» артериальное давление более 140/90 мм рт.ст.);
- дислипидемия (ОХ более 5,0 ммоль/л, ХС-ЛПНП более 3,0 ммоль/л, ТГ более 1,7 ммоль/л, ХС-ЛПВП менее 1,0 ммоль/л для мужчин и менее 1,2 ммоль/л для женщин);
- уровень глюкозы крови натощак (в диапазоне 5,6 – 6,9 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза крови более 7,8 ммоль/л через 2 часа после приема внутрь 75,0 г глюкозы);
- уровень гликозилированного гемоглобина (более 5,7%);
- ожирение (ИМТ более 30 кг/м², окружность талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин);
- уровень мочевой кислоты (более 360,0 мкмоль/л);

Диагностировать поражения органов-мишеней:

- пульсовое давление (более 60 мм рт.ст.) у лиц старше 60 лет;
- признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (электрокардиографические: индекс Соколова-Лайона более 35 мм, индекс Корнелла более 2440 мм×мс, амплитуда зубца R в стандартном отведении ЭКГ – aVL более 11 мм; эхокардиографические: повышение индекса массы миокарда более 115,0 г/м² у мужчин и более 95 г/м² у женщин), наличие концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ, диастолической дисфункции миокарда ЛЖ;
- утолщение КИМ (более 0,9 мм) или наличие атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных артериях;
- снижение СКФ (в диапазоне 30 – 60 мл/мин/1,73м²);
- микроальбуминурия (30-300 мг/сут);
- сахарный диабет без осложнений;

Установить наличие сердечно-сосудистых или почечных заболеваний:

- цереброваскулярная болезнь: транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг;
- ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация;

- хроническая сердечная недостаточность (в том числе с сохранной фракцией выброса);
- манифестное поражение периферических артерий;
- снижение скорости клубочковой фильтрации (менее 30 мл/мин/1,73м²);
- протеинурия (более 300 мг/сут);
- сахарный диабет с осложнениями;
- тяжелая ретинопатия (кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва);

Определить уровень NT-proBNP;

Провести бМТ с одновременным мониторингом ЭКГ (холтеровское мониторирование ЭКГ) и SpO₂ (мониторная пульсоксиметрическая система «Пульсар»): критерием ишемии следует считать горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST на 1 мм и более в точке, отстоящей на 80 мс от точки j, длящееся не менее 1 минуты; за критерий нагрузочной десатурации (далее - dSpO₂) принималось снижение SpO₂ на 4% и более относительно SpO₂ покоя;

Оценить вероятность развития сердечно-сосудистых событий:

- при выявлении у пациента с ХОБЛ 1-2 факторов риска вероятность развития сердечно-сосудистых событий считать «умеренной»; при установлении 3 и более факторов риска, а также при выявлении поражения органов-мишеней вероятность развития сердечно-сосудистых событий считать «высокой»; при диагностировании имеющихся сердечно-сосудистых или почечных заболеваний вероятность развития сердечно-сосудистых событий считать «очень высокой»;
- при установлении умеренной, высокой и очень высокой вероятности развития сердечно-сосудистых событий пациентам с ХОБЛ рекомендовать модификацию образа жизни, использование лекарственных средств, рекомендованных в клинических протоколах диагностики и лечения соответствующих сердечно-сосудистых заболеваний (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину 2-го типа, блокаторы кальциевых каналов, мочегонные, антагонисты альдостерона, антиагреганты, статины, фибраты);
- при выявлении уровня NT-proBNP, превышающего установленные референтные значения для возраста пациента, оценить эффективность лечения сердечно-сосудистого заболевания и ХОБЛ, рассмотреть вероятность развития хронической сердечной недостаточности (как левожелудочковой, так и правожелудочковой), пересмотреть подход к устранению модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, оценить состояние коронарного кровотока, установить источники неспецифического воспаления;

- при выявлении у пациентов с ХОБЛ нарушений углеводного обмена, наличия в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта провести лечение указанных состояний, оценить эффективность лечения ХОБЛ, а также установить источники неспецифического воспаления;
- при выявлении в ходе бМТ нагрузочной ишемии оценить показания к визуализирующим коронарный кровоток исследованиям (стресс-ЭхоКГ, однофотонная эмиссионная компьютерная томография сердца с медикаментозной пробой, магнитно-резонансная томография сердца с медикаментозной пробой, коронароангиография), а также установить источники неспецифического воспаления;
- при выявлении нагрузочной десатурации, которая свидетельствует о развитии у пациента с ХОБЛ хронической дыхательной недостаточности, оценить эффективность проводимого лечения ХОБЛ, а также оценить источники неспецифического воспаления;

Последовательность определения вероятности развития сердечно-сосудистых событий у пациента с ХОБЛ и АГ приведена в приложении 1; II этап предполагает **выявление у пациента с ХОБЛ и АГ выраженности системной воспалительной реакции и оценку источников неспецифического воспаления:**

Определить уровень hsCRP (превышение уровня hsCRP более 3,5 мг/л у пациентов с ХОБЛ свидетельствует о системном воспалительном ответе, способном формировать высокую вероятность развития сердечно-сосудистых событий);

Выполнить последовательность мероприятий для оценки ХОБЛ как источника неспецифического воспаления:

- перед проведением бМТ измерить претестовую SpO_2 , CaO_2 , Q_s/Q_t . Во время теста оценить появление $dSpO_2$, прирост Q_s/Q_t в ходе нагрузки, а также расстояние, пройденное в бМТ;
- оценить по данным ЭХОКГ следующие показатели: D ПЖ, ФВ ПЖ, TAPSE, СрДЛА, СДЛА;
- определить уровень креатинина и рассчитать СКФ;
- провести оценку физической активности по русской версии опросника для определения физической активности International Physical Activity Study;
- ХОБЛ как источник неспецифического воспаления рассматривать в том случае, если установлен хотя бы один критерий из перечисленных в таблице приложения 2;

Выполнить последовательность мероприятий для оценки висцеральной жировой ткани как источника неспецифического воспаления:

- выполнить антропометрию: измерение роста, массы тела, окружности живота, расчет ИМТ, ИВО, %ЖТ;

- определить уровень глюкозы, гликозилированного гемоглобина и липидов крови;
- оценить по данным ЭХОКГ следующие показатели: ИММ ЛЖ, ИО ЛП, ДЛП, ДД ЛЖ;
- висцеральный жир рассматривать как источник неспецифического воспаления в том случае, если установлен хотя бы один критерий из перечисленных в таблице приложения 3;

III этап предполагает **разработку тактики лечения пациента с ХОБЛ и АГ с учетом выраженности системного воспалительного ответа:**

- лекарственные средства, способные уменьшить выраженность неспецифического воспаления: аторвастатин (20 мг, 40 мг), розувастатин (10 мг, 20 мг), ирбесартан (75 мг, 150 мг, 300 мг), небиволол (2,5 мг, 5 мг);
- лекарственные средства, обладающие антифибротической активностью: спиронолактон (25 мг, 50 мг, 100 мг);
- физическая нагрузка обладает противовоспалительным эффектом;
- при выявлении у пациента с ХОБЛ роли висцеральной жировой ткани как источника неспецифического воспаления рекомендовать пациенту увеличить физическую активность, нормализовать углеводный обмен. Для коррекции дислипидемии использовать аторвастатин, розувастатин. Для предотвращения и обратного развития ремоделирования левых отделов сердца отдавать предпочтение использованию ирбесартана, небиволола, спиронолактона;
- при выявлении у пациента роли самой ХОБЛ как источника неспецифического воспаления оценить адекватность дозирования и длительность действия ингаляционных бронходилататоров и (или) глюкокортикоидов, необходимость антибактериального лечения, кислородотерапии и (или) неинвазивной вентиляции легких, увеличить физическую активность как компонент легочной реабилитации. Использование ирбесартана, небиволола, спиронолактона уменьшает ремоделирование правых отделов сердца, а также прогрессирование хронической болезни почек, как фактора, способствующего повреждению сурфактанта;
- адекватность дозирования лекарственных средств контролировать, используя определение уровня липидов, глюкозы, гликированного гемоглобина, hsCRP, NT-proBNP, электролитов в крови пациента, выполняя ЭКГ, ЭхоКГ, нагрузочное тестирование в соответствующие сроки;

Схема выбора лечебных мероприятий с учетом выраженности системного воспалительного ответа и источника неспецифического воспаления приведена в приложении 4;

Перечень возможных осложнений при выполнении метода и пути их устранения

Осложнения могут возникнуть в связи с индивидуальной непереносимостью лекарственных средств, необходимых для реализации метода.



Рис. 1 Схема выполнения метода.

Примечание: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину 2 типа, ААД – антагонисты альдостерона, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Критерии, позволяющие рассматривать ХОБЛ как источник неспецифического воспаления в организме человека

Критерий	Значение критерия, способствующее развитию неспецифического воспаления
Нарушения оксигенации крови в малом круге кровообращения	
SpO ₂ покоя	менее 90%
СаО ₂ покоя	менее 180 мл/л (при условии, что уровень НЬ>130 г/л; в противном случае критерий не учитывается)
Qs/Qt покоя	более 10%
dSpO ₂	снижение SpO ₂ во время нагрузки на 4% и более
Qs/Qt во время нагрузки	более 10%
прирост Qs/Qt во время нагрузки	более 5%
Снижение переносимости физической нагрузки	
пройденное в 6МТ расстояние	меньше рассчитанного должного
физическая активность (опросник International Physical Activity Study)	количество баллов менее 14
Ремоделирование правых отделов сердца	
D ПЖ	более 1260 мм ² /м ²
ФВ ПЖ	менее 35%
TAPSE	менее 16 мм
СрДЛА	более 20 мм рт.ст.
СДЛА	более 36 мм рт.ст.
Хроническая болезнь почек	
СКФ	менее 60 мл/мин/1,73м ²

ХОБЛ как источник неспецифического воспаления рассматривается в том случае, если установлен хотя бы один критерий из таблицы Приложения 2. Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² - фактор, способствующий повреждению сурфактанта;

Приложение 3

Критерии, позволяющие рассматривать висцеральный жир как источник неспецифического воспаления в организме человека

Критерий	Значение критерия, способствующее развитию неспецифического воспаления
Ожирение	
ИМТ	более либо равен 30 кг/м ²
Окружность талии	более 102 см у мужчин, 88 см у женщин
ИВО	более 1,7
%ЖТ	более 25% у мужчин и более 33% у женщин
Нарушение обмена глюкозы	
глюкоза крови	более 5,6 ммоль/л
HbA1c	более 5,7%
Нарушение обмена липидов	
ОХ	более 5,0 ммоль/л
ТГ	более 1,7 ммоль/л
ХС-ЛПНП	более 3,0 ммоль/л
ХС-ЛПОНП	более 1,0 ммоль/л
ХС-ЛПВП	менее 1,0 ммоль/л у мужчин или менее 1,2 ммоль/л у женщин
Ремоделирование левых отделов сердца	
ИММ ЛЖ	более 115 г/м ² у мужчин и более 94 г/м ² у женщин
ИО ЛП	более 34 мм ² /м ²
ДЛП	более 14 мм рт.ст.
ДД ЛЖ	выявляется

Висцеральный жир рассматривается как источник неспецифического воспаления в том случае, если установлен хотя бы один критерий из таблицы Приложения 3.



Рис. 2 Схема выбора лечебных средств с учетом выраженности системного воспалительного ответа и источника неспецифического воспаления.

Примечание: МКК – малый круг кровообращения, ФН – физические нагрузки, ИГК – ингаляционные глюкокортикоиды, ДББА – бета-адреноблокаторы длительного действия, НВЛ – неинвазивная вентиляция легких.