

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

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Д. Л. Пиневиц

25.04.2019

Регистрационный № 048-0419

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

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: УО «Белорусский государственный
медицинский университет», ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный
клинический медицинский центр Вооруженных сил Республики Беларусь»

АВТОРЫ: канд. мед. наук Д. В. Лапицкий, д-р мед. наук, проф.
Н. П. Митьковская, Р. Ф. Ермолкевич, А. Н. Ряполов, В. А. Пупкевич,
Т. В. Чирикова

Минск 2019

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

Инструкция предназначена для 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) условиях отделений дневного пребывания.

Область применения: внутренние болезни.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Мониторная пульсоксиметрическая система отечественного производства «Пульсар» (или аналог), позволяющая осуществлять 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).

2. Система холтеровского мониторирования ЭКГ.

3. Протокол проведения теста с шестиминутной ходьбой (далее — 6МТ).

4. Реактивы для биохимического определения в венозной крови уровня: высокочувствительного С-реактивного белка (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 (HbA1c);

креатинина;

мочевой кислоты.

5. 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).

6. Гематологический анализатор для определения гемоглобина крови (Hb).

7. Электрокардиограф.

8. Аппарат для эхокардиографии (эхоКГ) с возможностью доплер эхоКГ для определения следующих параметров:

левые отделы сердца: индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), индекс объема левого предсердия (ИОЛП), давление в левом предсердии (ДЛП), наличие диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ);

правые отделы сердца: индекс диастолического размера правого желудочка (D ПЖ), фракция выброса правого желудочка (ФВ ПЖ), амплитуда движения

кольца трикуспидального клапана (TAPSE), среднее давление в легочной артерии (СрДЛА), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА);

брахиоцефальные артерии: комплекс «интима–медиа» (КИМ), наличие атеросклеротических бляшек.

9. Калькулятор для расчета индексов:

индекс массы тела (ИМТ): $\text{масса тела (кг)} / (\text{рост (см)})^2$;

скорость клубочковой фильтрации по MDRD (СКФ): $186 \times (\text{креатинин (мкмоль/л)} / 88,67)^{-1,154} \times \text{возраст (годы)}^{-0,203}$;

индекс висцерального ожирения (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 (% 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, 40 мг), розувастатин (10, 20 мг), ирбесартан (75, 150, 300 мг), небиволол (2,5, 5 мг);

лекарственные средства, обладающие антифибротической активностью: спиронолактон (25, 50, 100 мг).

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 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

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

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Этап 1 предполагает определение у пациента с ХОБЛ и АГ вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий:

Выявление факторов риска сердечно-сосудистой патологии (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 ч 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).

2. Диагностика 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 / 1,73 м²);

микроальбуминурия (30–300 мг/сут);

сахарный диабет без осложнений.

3. Установление наличия 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 / 1,73 м²);

протеинурия (более 300 мг/сут);

сахарный диабет с осложнениями;

тяжелая ретинопатия (кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва).

4. Определение уровня NT-proBNP.

5. Выполнение 6МТ 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 мин; за критерий нагрузочной десатурации (dSpO₂) принималось снижение SpO₂ на 4 % и более относительно SpO₂ покоя.

6. Оценка вероятности развития сердечно-сосудистых событий:

при выявлении у пациента с ХОБЛ 1–2 факторов риска вероятность развития сердечно-сосудистых событий считать «умеренной»; 3 и более факторов риска, а также при наличии поражения органов-мишеней — «высокой»; при диагностировании имеющихся сердечно-сосудистых или почечных заболеваний — «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 (β -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 лево-, 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 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 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.

Этап 2 предполагает выявление у пациента с ХОБЛ и АГ выраженности системной воспалительной реакции и оценку источников неспецифического воспаления:

1. Определение уровня 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).

2. Выполнение последовательности мероприятий для оценки ХОБЛ как источника неспецифического воспаления:

перед бМТ измерить претестовые показатели SpO_2 , CaO_2 , Qs/Qt . Во время теста оценить появление $dSpO_2$, прирост Qs/Qt 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;

оценить физическую активность 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.

3. Выполнение последовательности 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.

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

лекарственные средства, способные уменьшить выраженность неспецифического воспаления: аторвастатин (20, 40 мг), розувастатин (10, 20 мг), ирбесартан (75, 150, 300 мг), небиволол (2,5, 5 мг);

лекарственные средства, имеющие антифибротическую активность: спиронолактон (25, 50, 100 мг);

физическая нагрузка, обладающая 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 путем определения уровня липидов, глюкозы, гликированного гемоглобина, hsCRB, 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 ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

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



ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину 2-го типа; ААД — антагонисты альдостерона; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Рисунок 1. — Схема выполнения метода

**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 %
CaO ₂ покоя	менее 180 мл/л (при условии, что уровень Hb>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/1,73 м 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/1,73 м² — фактор, способствующий повреждению сурфактанта.

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
НbA1c	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.



МКК — малый круг кровообращения; ФН — физические нагрузки;
 ИГК — ингаляционные глюкокортикоиды; ДБАА — β -адреноблокаторы длительного действия; НВЛ — неинвазивная вентиляция легких

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