

ISSN 1605-7295

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

№2 // 2013

Журнал внесено до переліку фахових видань з медичних наук
Постанова Президії ВАК України
№ 1-05/7 від 10.11.2010 р.

Журнал зареєстровано
в наукометричних системах РІНЦ
та Google Scholar

www.utj.com.ua
www.vitapol.com.ua

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»
Київ // 2013

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Головний редактор О. Я. Бабак

Редакційна колегія

Амосова К. М. (м. Київ)

Біловол О. М. (м. Харків)

Воевода М. І. (м. Новосибірськ, Росія)

Волков В. І. (м. Харків)

Гаргін В. В. (м. Харків)

Дзяк Г. В. (м. Дніпропетровськ)

Дядик О. І. (м. Донецьк)

Зав'ялова Л. Г. (м. Новосибірськ, Росія)

Коваленко В. М. (м. Київ)

Копиця М. П. (м. Харків)

Коркушко О. В. (м. Київ)

Крахмалова О. О. (м. Харків)

Нетяженко В. З. (м. Київ)

Рудик Ю. С. (м. Харків)

Симонова Г. І. (м. Новосибірськ, Росія)

Синяченко О. В. (м. Донецьк)

Топчій І. І. (м. Харків)

Фадєєнко Г. Д. (м. Харків)

(заступник головного редактора)

Фещенко Ю. І. (м. Київ)

Черних В. П. (м. Харків)

Чернишов В. А. (м. Харків)

Засновники

Державна установа

«Національний інститут терапії
імені Л. Т. Малої НАМН України»,
ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16646-5118ПР від 21.05.2010 р.

**Рекомендовано Вченою радою
Національного інституту терапії
імені Л. Т. Малої НАМН України
Протокол № 5 від 24.05.2013 р.**

Видавець

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

Відповідальний секретар

О. М. Берник

Літературний редактор

С. В. Онисенко

Коректор

О. П. Єресько

Комп'ютерна верстка

А. В. Корженівська

Періодичність

4 рази на рік

Друк

АТ ТОВ «ВБ «Аванпост-Прим»,
03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3/3
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 1480 від 26.03.2003 р.

Підписано до друку 15.06.2013 р.

Ум. друк. арк. 16,50.

Формат 60×84/8. Папір офсет.

Друк офсет. Замовлення № 0213Т

Тираж 2000 прим.

Адреса редакції та видавця

01030, м. Київ,

вул. М. Коцюбинського, 8а

Телефони:

(044) 465-30-83, 278-46-69, 309-69-13

E-mail: vitapol@i.com.ua

Передплатний індекс 21931

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники. Передрук опублікованих статей можливий за згоди редакції та з посиланням на джерело.

Знаком □ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком © друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці

© Український терапевтичний журнал, 2013

© ПП «ІНПОЛ ЛТМ», 2013

www.utj.com.ua, www.vitapol.com.ua

Коморбидность хронического обструктивного заболевания легких и ишемической болезни сердца: особенности патогенеза и ведения больных (обзор литературы и собственные данные)

В статье рассмотрены основные патогенетические моменты формирования коморбидности хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Показано, что совмещенное течение ХОЗЛ и ИБС характеризуется взаимным отягощением, которому способствуют нарушения реологических свойств крови, обуславливающие ухудшение микроциркуляции, гипоксия вследствие нарушения вентиляции и легочная гипертензия, которая вызывает развитие диастолической дисфункции сердца. Рассмотрены некоторые особенности лечения сочетанной патологии.

Ключевые слова:

хроническое обструктивное заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, оксидативный, нитрозитивный, карбонильный стресс, хроническая сердечная недостаточность.

Учитывая статистические данные последних десятилетий, указывающих на коморбидность таких патологий, как хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) (согласно литературным данным, примерно у 61,7 % пациентов), особенно у больных пожилого возраста, а также в связи с фенотипированием ХОЗЛ изучение этиологических и патогенетических моментов является актуальным как для врачей-интернистов, так и для пульмонологов и кардиологов [24]. По наблюдениям Л.П. Авраменко и Т.В. Болотновой [2], для женщин пожилого возраста с ХОЗЛ характерно раннее развитие легочной гипертензии, сопровождающееся дилатацией правого желудочка, с меньшей частотой компенсаторной гипертрофии по сравнению с мужчинами, страдающими ХОЗЛ. Кроме того, у лиц женского пола пожилого возраста сочетание ХОЗЛ с патологией сердечно-сосудистой системы приводило к развитию взаимно отягощающих симптомов и снижению качества жизни пациентов данной возрастной группы. Существует ряд работ, указывающих на возможность увеличения риска формирования сердечно-сосудистых заболеваний вследствие ХОЗЛ и на существование прямой ассоциативной связи между ХОЗЛ и кардиоваскулярными исходами после коронарной реваскуляризации [35], смертностью от инфаркта миокарда [33], а также частотой тромбоэмболии легочной артерии [39].

В свою очередь, сочетанность данной патологии влияет на исход и клиническое течение ХОЗЛ — у больных смерть возникает чаще всего не в результате респираторного заболевания, а от кардиоваскулярных причин или заболеваний, что подтверждено данными литературы [38].



**Т.Н. Христич,
Е.Г. Шестакова,
Я.М. Телеки,
Д.А. Гонцарюк,
Л.Д. Кушнир,
И.Н. Крайс**

Буковинский
государственный
медицинский
университет,
Черновцы

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Христич Тамара Миколаївна
д. мед. н., проф. кафедри фізіології
і пульмонології

58002, м. Чернівці,
площа Театральна, 2.
E-mail: difess@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
23 січня 2013 р.

Примечательно, что у пациентов с ХОЗЛ I–II стадии определяются сопутствующие нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы в 50 % случаев, а при III стадии этот показатель увеличивается до 70 %.

ХОЗЛ, исходя из современных воззрений, рассматривают как прогрессирующее нарушение функций внешнего дыхания в связи с воспалительным ремоделированием бронхолегочного аппарата, что вызывает снижение легочной функции. В связи с этим тяжесть течения заболевания оценивают по выраженности бронхиальной обструкции, конечно-эксираторному объему легких и качеству ответа на бронходилататоры [23, 25]. Тем не менее, важно и состояние гемодинамики [26].

В основе стойких нарушений вентиляции и легочной гемодинамики при ХОЗЛ лежит структурная перестройка бронхиального дерева, респираторного отдела и сосудов легких с обязательным перераспределением их регионарных функций [3].

Основную роль в этом процессе, несомненно, играет синдром системного воспалительного ответа, где в качестве триггерного момента принимается активация С-реактивного белка (СРБ) [25]. К настоящему времени для многих белков установлена их функциональная роль в формировании многокомпонентной биологической реакции воспаления. Так, альфа-1-антитрипсин является ингибитором эндогенных протеиназ, церулоплазмин — транспортным белком, доставляющим ионы меди в места локального воспаления для оптимизации перекисного окисления липидов с последующим их фагоцитозом оседлыми макрофагами с целью выведения из организма. Церулоплазмин может играть роль и эндогенного антиоксиданта. Альфа-2-макроглобулин в межклеточной среде ингибирует внеклеточные протеиназы семейства металлопротеиназ, что весьма существенно в патогенезе формирования хронических заболеваний органов дыхания [1] и кардиоваскулярной патологии [17, 32].

Хотелось бы заострить внимание на том факте, что СРБ является вектором переноса жирных кислот к клеткам, которые непосредственно реализуют синдром системного воспалительного ответа. Именно при ХОЗЛ отмечена активация нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов. А процесс прохождения моноцитов через монослой эндотелия, продвижение в матриксе или между клетками в тканях, синтез и секреция ими внеклеточных металлопротеиназ, высокая активность лизосомального аппарата являются энергозатратными, и в этих случаях СРБ вы-

полняет функцию доставки к ним энергетических материалов (жирных кислот).

СРБ является иммуномодулятором, активирующим все клетки, которые участвуют в осуществлении врожденного и приобретенного иммунитета [1]. Существует вероятность того, что увеличение притока жирных кислот субстратов для получения энергии клетками рыхлой соединительной ткани (непосредственно реализующими биологическую функцию воспаления) может служить обобщенным иммуномодулирующим фактором. Этот механизм повышает активность всех клеток рыхлой соединительной ткани, в том числе включаясь в обмен миокардиальных клеток, и, способствуя изменению миокарда при каждом обострении бронхолегочных заболеваний, может участвовать в формировании сердечной недостаточности [4]. В свою очередь, кардиоваскулярные эффекты, вызванные дисфункцией эндотелия, холестерин и атеросклероз с формированием ИБС рассматриваются в качестве потенциально системных проявлений ХОЗЛ (возникающих при данном заболевании вследствие системной реакции на повреждение).

В патогенетических механизмах формирования коморбидности принимают участие и компенсаторно-приспособительные реакции повреждения (в том числе и воспалительные) мукоцилиарного аппарата крупных бронхов, структур мелких (мембранных) бронхов и бронхиол, микроциркуляторного русла, альвеолярной поверхности легких, эритроцитов крови [30].

Кроме того, механизмом легочной гипертензии у больных с эмфиземой легких является прямая компрессия сердца и внутригрудных сосудов вследствие легочной гиперинфляции [31].

С точки зрения физиологии легочная гиперинфляция определяется как увеличение конечно-эксираторного объема легких (или функциональной остаточной емкости — ФОЕ) выше должных значений. У здоровых людей при спокойном дыхании показатели ФОЕ равны объему релаксации легочной системы (V_1) — объему легких, при котором давление эластической отдачи респираторной системы равно нулю. В условиях потери эластической тяги легких (эмфизема) происходит увеличение V_1 , что и становится причиной увеличения ФОЕ, т.е. статической легочной гиперинфляции (ЛГИ). Однако статическая ЛГИ в изменении механики дыхания у больных ХОЗЛ играет относительно скромную роль (за исключением первичной эмфиземы легких). Более важной является динамическая гиперинфляция.

Динамической ЛГИ называется состояние, при котором ФОЕ превышает V_1 в результате недо-

статочного времени вдоха для декомпрессии легких до уровня релаксации легочной системы (V_1). Такое состояние возникает при выраженном ограничении экспираторного воздушного потока в условиях относительного укорочения времени выдоха [26]. Таким образом, статическая ЛГИ и ее нарастание во время физической нагрузки (динамическая ЛГИ) являются основными причинами одышки и снижения переносимости физических нагрузок у больных ХОЗЛ с эмфиземой легких.

При ХОЗЛ очень важна следующая причинно-следственная связь: ограничение экспираторного воздушного потока — «воздушная ловушка» — ЛГИ. Нарастание динамической ЛГИ происходит во время выполнения больными физической нагрузки, так как при этом увеличивается частота дыхания, а значит, укорачивается время выдоха. Отсюда еще большая часть легочного объема задерживается на уровне альвеол.

ЛГИ может рассматриваться как адаптационный механизм — она понижает сопротивление воздушных путей, улучшает распределение вентиляции и повышает минутную вентиляцию в покое. Однако она может приводить и к таким неблагоприятным функциональным последствиям, как слабость дыхательных мышц; ограничение нарастания дыхательного объема во время физической нагрузки; легочной гипертензии. Особенно важным представляется, что показатели легочной гиперинфляции могут служить сильными предикторами летальности у больных ХОЗЛ, что было показано в крупном когортном исследовании, проводившемся в течение трех лет [25]. Примечательно, что наличие ЛГИ позволяет охарактеризовать степень, распространение эмфиземы и фенотип заболевания независимо от выраженности бронхиальной обструкции.

Итак, причиной, вызывающей изменения легочной гемодинамики при эмфиземе, особенно буллезной, является альвеолярная гипоксия при нарастающей неравномерности альвеолярной вентиляции. Прогрессирование же воспалительно-склеротического процесса в бронхолегочной системе (вследствие персистенции системного малоинтенсивного воспаления) у данной группы больных не только ведет к повышению давления в малом круге кровообращения, но и способствует развитию артериальной гипоксемии [13, 14] и тканевой гипоксии, усугубляя течение легочной гипертензии [34, 36].

При гипоксемии нарушается диффузия, соотношение между вентиляцией и кровообращением, а на поздних стадиях образуются артериоло-венозные анастомозы, что, по-видимому, улучшает оксигенацию, но увеличивает сопротивле-

ние в системе малого круга кровообращения. В период обострения бронхолегочной инфекции дополнительным фактором, который способствует сужению легочных сосудов и увеличению сопротивления в них, является повышение внутриальвеолярного давления вследствие частых кашлевых толчков.

Имеются клинические данные, свидетельствующие о том, что оба механизма (системная малоинтенсивная воспалительная реакция и гипоксемия) вносят существенный вклад в патогенез атеросклероза, развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [14]. Было установлено, что у больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС достоверно повышались данные по САТ (COPD Assessment test)-тесту, степень одышки по MRC (Medical Research Council)-тесту и регистрировалась малая дистанция, которую пациенты проходили за 6 мин, в сравнении с такими показателями у больных ХОЗЛ без сопутствующей ИБС.

Важной функцией легочного кровотока является обеспечение нормального газового состава крови. Изменения эндотелия в силу различных этиологических причин приводят к различным нарушениям, способствующим легочной гипертензии [34]. Легочный эндотелий обладает множеством функций, он содержит ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), который трансформирует неактивный циркулирующий ангиотензин I в ангиотензин II и инактивирует брадикинин; захватывает из крови норадреналин и серотонин (они оказывают сосудосуживающее действие) и не реагирует на адреналин, гистамин, допамин. Он активно взаимодействует с анафилоксинами, фибринопептидами, энкефалинами и принимает участие в регуляции и моделировании иммунологических реакций [6]. Клетки эндотелия способны продуцировать, транспортировать и разрушать эйкозаноиды, принимающие участие в регуляции сосудистого сопротивления, проницаемости сосудов, синтезе, метаболизме и высвобождении простагландинов, которые могут быть как активными вазодилататорами (простаглицлин), так и вазоконстрикторами (простаглицлин F₂). Легочный эндотелий активно взаимодействует с гладкомышечными клетками сосудистой стенки, моделирует воспалительный процесс, обладает про- и антикоагулянтной активностью, что весьма важно для формирования легочной гипертензии в патологических условиях [9].

Клетки сосудистого эндотелия легких продуцируют в основном три мощных вазодилатирующих субстанции: первая группа представлена простаглицлином (продуктом циклоксигеназы);

вторая — эндотелиальным расслабляющим фактором (ЭРФ), основным производным которого является окись азота (NO) и его тиоловые производные (S-нитрозоцистеины); третья — эндотелиальным гиперполяризующим фактором. В настоящее время оксид азота (NO) рассматривается как основной вазоактивный агент, осуществляющий местную регуляцию сосудистого тонуса [40]. Надо подчеркнуть, что NO предотвращает функциональные изменения рецепторов тромбоцитов, экспрессию P-селектина и снижает активность макрофагов (что при определенных ситуациях способствует формированию недостаточности иммунного ответа). Известна зависимость высвобождения NO от парциального напряжения кислорода в крови, от альвеолярной гипоксии. При гипоксии эндотелиальные функции релаксации сильно снижаются. Пониженная функция эндотелия может служить при ХОЗЛ причиной сужения сосудов легких и развития легочной гипертензии. Прогрессирование легочной гипертензии обусловлено многими факторами [36]. Несоответствие между потребностью гипертрофированного правого желудочка в кислороде и транспортированием к миокарду является причиной легочной стенокардии и ранней миокардиодистрофии, на фоне которой быстро развивается декомпенсация сердечной деятельности. Конечнодиастолическое давление в правом желудочке увеличивается параллельно давлению в малом круге, что может обуславливать его гипертензию в условиях дефицита кислорода.

Компенсаторным механизмом при выраженной дыхательной недостаточности является увеличение (почти в 3 раза) минутного объема сердца с превышением резервных возможностей миокарда. Причиной может быть тахикардия и увеличение мускулатуры (в том числе и гладких мышц стенки легочной артерии), содержания калия и катехоламинов, которые изменяют трансмембранный потенциал относительно кислорода и усиливают легочную гипертензию [10].

В литературе имеются данные о том, что хронической сердечно-легочной недостаточности приводят ХОЗЛ с быстро прогрессирующим течением. В таких случаях атеросклероз венечных артерий обнаруживается в редких случаях. Надо сказать, что у больных, страдающих тяжелыми формами ХОЗЛ, которые развивались медленно, часто диагностируют ИБС, гипертоническую болезнь, течение которых оказывалось достаточно благоприятным [7]. В то же время при сочетании кардиоваскулярных заболеваний (особенно ИБС) с ХОЗЛ прогноз чаще всего неблагоприятен вследствие активации процес-

сов апоптоза в миокарде [18], о чем свидетельствует активация свободных металлопротеиназ MMP-9 и комплекса MMP-9/TIMP-1, которые в настоящее время рассматриваются в качестве независимых предикторов сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности, а также распространенности атеросклеротического процесса в коронарных артериях.

Таким образом, из описанного выше следует, что сочетанное течение ХОЗЛ и ИБС характеризуется взаимным отягощением. Возникновению такой сочетанной патологии способствуют определенные патогенетические факторы, речь о которых шла ранее, — это персистирующая хроническая воспалительная реакция, нарушение реологических свойств крови (гиперкоагуляция и фибринолиз), ухудшающие микроциркуляцию, гипоксия и гипоксемия вследствие нарушения вентиляции и легочная гипертензия, способствующая развитию правожелудочковой недостаточности кровообращения и диастолической дисфункции левого желудочка сердца.

Что же касается формирования атеросклеротического процесса, поражающего венечные артерии у данных больных, то существует несколько концепций. Согласно одной — первопричиной является активация свободнорадикального окисления, нарушение баланса прооксидантной и антиоксидантной систем, что усугубляет бронхиальную проходимость за счет местно протекающей воспалительной реакции и формирующей измененный иммунный ответ, приводящий к нарушению микроциркуляции и реологических свойств крови [28]. Согласно другой концепции — при активации пероксидации липидов наиболее мелкие и атерогенные субфракции липопротеинов низкой плотности проникают через межэндотелиальные промежутки и накапливаются в субэндотелиальном пространстве. При минимальной степени окисления они воздействуют на эндотелий, вызывая экспрессию межклеточных и клеточных молекул адгезии, тем самым запуская процесс атерогенеза. Выраженное окисление частиц приводит к интенсивному захвату их макрофагами, в результате повреждается эндотелий, изменяется тонус коронарных артерий, стимулируется ответная реакция на повреждение, в итоге приводящая к формированию атеросклеротических бляшек в сосудах (в том числе коронарных).

Мы изучили роль оксидативного, карбонильного и нитрозитивного стресса в развитии малоинтенсивного воспалительного ответа на повреждение, который укладывается, с нашей точки зрения, в формулировку хронической воспалительной реакции, где роль СРБ, цитокинового

каскада, эндотелиальной дисфункции, гемостазиологических нарушений в развитии не только основных изменений в бронхолегочном аппарате, но и в формировании атеросклеротических процессов в коронарных артериях неопровержимо [22].

Обследовано 56 больных ХОЗЛ II–III ст. и 10 практически здоровых лиц (ПЗЛ). Мы наблюдали рост маркеров оксидативного стресса — малонового диальдегида в эритроцитах (на 35,3 % по сравнению с ПЗЛ, $p < 0,05$), продуктов ОМБ (на 37,5 %, $p < 0,05$) на фоне нарушения функционирования системы антиоксидантной защиты (АОЗ) — уменьшение содержания ВГ (на 35,8 %, $p < 0,05$), снижение активности каталазы (на 51,9 %, $p < 0,05$) на фоне роста содержания церулоплазмينا (на 95 %, $p < 0,05$), глутатионпероксидазы (на 11,3 %, $p < 0,05$), глутатион-трансферазы (11,1 %, $p < 0,05$) [27]. Неконтролируемый рост продуктов перекисного окисления липидов, ОМБ обусловил избыточную активацию плазменного протеолиза. Так, установлено, что протеолитическая активность плазмы крови (ПАК), определяемая по лизису азоальбумина, выросла в 2,2 раза ($p < 0,05$), а по азоказеину — в 2,1 раза ($p < 0,001$), по азоколу — в 1,2 раза ($p < 0,01$) по сравнению с группой ПЗЛ [20].

Содержание метаболитов монооксида азота у больных ХОЗЛ снижалось в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с ПЗЛ, что может свидетельствовать об участии NO в прогрессировании хронической воспалительной реакции (в связи с хронически протекающим оксидативным стрессом). Анализ полученных данных показал превышение уровня эндотелина-1 у больных ХОЗЛ в 2 раза ($p < 0,05$) [29].

Оказалось, что у больных ХОЗЛ имеется и группа (в нашем исследовании она составила 32,7 %), где выражена инсулинорезистентность [21], имеющая, как известно, не только самостоятельную значимость в развитии атеросклероза и его осложнений. Она инициирует или усиливает роль внеклеточного матрикса в развитии ремоделирования сердца, в нарастании диастолической дисфункции не только правого, но и левого желудочка и левого предсердия [19].

Относительно мало изучена связь между респираторной недостаточностью, развивающейся у больных ХОЗЛ, с дисфункцией левого желудочка и возникновением желудочковых аритмий. Тем не менее, известно [12], что диастолическая дисфункция левого желудочка является одним из факторов, способствующих развитию желудочковых аритмий. Существует прямая зависимость между выраженностью дыхательной недостаточности и диастолической дис-

функцией левого желудочка, в то время как показатели газового состава крови и клиническая картина не коррелируют с аритмическими эпизодами. Естественно, при этом ухудшаются клинические проявления дыхательной (респираторной) недостаточности. Интересен «малый» диагностический симптом — при максимальной нагрузке только у больных ХОЗЛ не возникают новые аритмические эпизоды.

Кроме того, с развитием дыхательной недостаточности ассоциируется и мультифокальная предсердная тахикардия, основными морфологическими признаками которой является дискретность зубца Р в 3 формах. Лучшее всего она регистрируется в отведениях I, II и III; ЧСС при этом более 100 уд./мин, характерны разные интервалы Р–Р и Р–R, R–R. В настоящее время считается, что мультифокальная предсердная тахикардия в значительной степени ассоциируется с развитием дыхательной недостаточности, но прогноз течения ХОЗЛ при данной сердечной аритмии принято считать неблагоприятным.

Установлено, что суправентрикулярные и вентрикулярные формы нарушения ритма сердца являются достаточно частой клинической проблемой у больных с тяжелым течением ХОЗЛ [15]. При более тяжелом течении у 48–74 % больных ряд авторов выявляли желудочковые аритмии, при этом аритмии высоких градаций по Лауну составляли от 68 до 93 % [8, 37].

ИБС и наличие как право-, так и левожелудочковой сердечной недостаточности, сопутствующие основному заболеванию, играют в этом большую роль, поскольку вовлекают в процесс симпатическую нервную систему, продукцию вазопрессина, ренина и нарушают паритет между эндотелином-1 и эндотелиальным релаксирующим фактором [29]. Доказано, что эндотелин-1 влияет не только на тонус сосудов, но и на сердечную мышцу, формируя ремоделирование как правого, так и левого желудочка сердца и снижая сократительную функцию миокарда. Считается, что при этом вначале развивается диастолическая дисфункция с симптоматикой повышенного сосудистого сопротивления и давления в малом круге кровообращения. К настоящему времени установлена корреляционная связь между уровнем эндотелина-1 и выраженностью атеросклеротических процессов в коронарных сосудах и смерти от кардиоваскулярных заболеваний [7].

Таким образом, роль каждого из сопутствующих заболеваний в краткосрочном и отдаленном клиническом прогнозе, в конечном счете, зависит от состояния миокарда, на что действует каскад патогенетических механизмов, являющихся общими для этих заболеваний, особенно

степень малоинтенсивной воспалительной реакции (хронической воспалительной реакции) в ответ на повреждение. Дисфункция миокарда при этом не только выступает в качестве важного предиктора риска возникновения смерти у больных ХОЗЛ, но и имеет самостоятельное значение как фактор риска кардиоваскулярных осложнений.

Не менее важной причиной возникновения эпизодов аритмии при ХОЗЛ является прием теофиллина, дигоксина, агонистов бета-рецепторов. Надо отметить, что в тяжелых случаях обострения ХОЗЛ (развитие дыхательной недостаточности, усиление гипоксемии) создаются условия для проявления аритмогенного действия аминофиллина. Борьба с гипоксемией является важной частью терапии ХОЗЛ, которая позволяет не только вывести пациента из состояния обострения, но и предотвратить нежелательные побочные реакции значительной группы лекарственных средств, включая группу ксантинов.

Следующей группой препаратов являются агонисты бета-рецепторов (к примеру, сальбутамол в виде дозированных ингаляций (5 мг)) через небулайзер или при внутривенном введении. Он увеличивает время проведения импульса через атриовентрикулярный узел, снижая рефрактерное время его возбудимости. К другим свойствам относится снижение концентрации калия в среднем на 0,36 ммоль/л и хлора на 0,18–0,54 ммоль/л. Потенциально препараты этой группы могут усиливать синусную тахикардию, усугублять ишемию миокарда, сердечную недостаточность, сердечные аритмии и могут быть причиной внезапной смерти. Данные побочные эффекты фактически регистрируются у больных, у которых ХОЗЛ протекает на фоне сопутствующей ИБС.

В последние годы изучались побочные действия у длительно действующих бета-агонистов (ДДБА). Был сделан вывод, что они также обладают проаритмогенным действием, в связи с чем появились рекомендации, указывающие, что при назначении ДДБА следует обязательно проводить ЭКГ и измерять продолжительность интервала QT. Если продолжительность интервала более 0,45 мс, не рекомендуется назначать ДДБА (к примеру, сальметерол) на длительный период. Если препараты назначаются регулярно, после одного месяца лечения нужно повторить ЭКГ с целью контроля продолжительности интервала QT. При превышении показателей следует отменить препарат. Но не следует забывать, что на удлинение интервала QT оказывают влияние и врожденные нарушения проводящей системы. В случае приобретенного удлинения интервала

QT большое значение имеют гипокалиемия, гипокальциемия, гипотиреозидизм, анорексия, относящиеся к метаболическим нарушениям, что необходимо учитывать при назначении терапии. На длительность интервала также оказывают влияние прием хинидина, амиодарона, соталола, макролидов, фторхинолонов [11], антигистаминных препаратов, лекарственных средств с психотропным действием.

Для лечения больных ИБС согласно стандартам используют ингибиторы АПФ, блокаторы бета-адренорецепторов, антиангинальные препараты, статины, антитромбоцитарные препараты и при хронической сердечной недостаточности назначают диуретики [18]. Экспертная группа Американского торакального общества и Европейского респираторного общества на основании данных рандомизированных и наблюдательных исследований пришла к заключению, что большинство больных ХОЗЛ могут адекватно переносить терапию бета-адреноблокаторами, поскольку применение бисопролола, бетаксолола, метопролола CR/XL, небиволола не ухудшало функцию внешнего дыхания у больных при средней тяжести течения и не влияло на показатели смертности, если лечение начинали с малых доз, соблюдая ступенчатость их повышения [5]. Клинико-гемодинамический эффект и хорошая переносимость небиволола у больных ХОЗЛ легкой и умеренной степени тяжести в сочетании с хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса по NYHA отмечены в исследовании НЕБОСВОД.

Изменение частоты сердечных сокращений является независимым прогностическим фактором развития хронической сердечной недостаточности, что подтвердило недавно законченное исследование SHIFT. Увеличение выживаемости при использовании бета-адреноблокаторов зависело от степени снижения частоты сердечных сокращений (согласно данным метаанализа 23 клинических исследований, охвативших 19 209 пациентов).

Антагонисты кальция можно считать препаратами выбора у пациентов без систолической дисфункции левого желудочка, поэтому дилтиазем может быть показан больным с легочной гипертензией при склонности к тахикардии.

Относительно назначения антиагрегантов — у таких больных препаратом выбора можно считать клопидогрель, поскольку ацетилсалициловая кислота блокирует выработку тромбоксана A₂, направляя метаболизм арахидоновой кислоты в сторону выработки лейкотриенов (в том числе лейкотриена В₄, который вызывает бронхоспазм) [26].

Таким образом, в клинической практике необходимо различать ситуации, когда заболевания развиваются при естественном течении ХОЗЛ (сердечно-сосудистая патология, остеопороз, снижение мышечной массы, анемия) [16] и когда на фоне сердечно-сосудистой патологии возникают обструктивные нарушения вентиляционной функции легких. Появление одышки у этой категории больных может быть связано не столько с сердечной, сколько с дыхательной недостаточностью, гипоксемией или же с сочетанными проявлениями сниженной функции

и легких, и сердца у больных с коморбидно протекающими ИБС и ХОЗЛ. Следовательно, проблема ведения пациентов с указанной выше коморбидной патологией сложна, особенно лекарственная терапия и реабилитация. Адекватное комбинированное назначение лекарственных препаратов и адекватно построенная реабилитационная программа таким больным даст возможность не только предотвратить прогрессирование каждого из заболеваний, но и улучшить отдаленный прогноз и качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Аверьянов А.В., Поливанова А.Э. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания // Пульмонология.— 2006.— № 5.— С. 74—79.
2. Авраменко Л.П., Болотнова Т.В. Клинико-функциональные характеристики хронической обструктивной болезни легких у женщин пожилого возраста // Тезисы XIII Международной научно-практической конференции «Пожилой больной. Качество жизни». Клиническая геронтология.— 2008.— № 9 (14).— С. 19.
3. Амосова О.М., Христин Т.М., Сидорчук Л.П. Серцево-легенева недостатність та формування хронічного легеневого серця: діагностичні аспекти проблеми // X конгрес СФУЛТ. 26—28 серпня 2004 р. Тези доповідей.— Чернівці—Київ—Чикаго.— 2004.— С. 264—265.
4. Березин А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск // Украинский медицинский часопис.— 2009.— № 2.— С. 62—68.
5. Белоусова І.П., Афоніна Т.В., Фтеріоні І.В. Оцінка ефективності комбінованого застосування небіволулу та вабрадину в терапії пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень // Укр. мед. альманах.— 2011.— Т. 14, № 2.— С. 31—33.
6. Блажко В.И., Ефимов В.В., Бондарь Т.Н. Роль оксида азота в адаптации к гипоксии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Укр. тер. журн.— 2005.— № 2.— С. 52—55.
7. Бугаенко В.В., Слободской В.А., Товстуха В.В. Коморбидные состояния: ишемическая болезнь сердца и хроническое обструктивное заболевание легких // Укр. кардиол. журн.— 2011.— № 5.— С. 72—78.
8. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность и хроническое обструктивное заболевание легких // Новости медицины и фармации.— 2010.— № 338.— С. 16—21.
9. Гаврисюк В.К. Легочная гипертензия и хроническое легочное сердце // Здоровья Украины.— 2008.— № 16/1.— С. 24—25.
10. Гаврисюк В.К. Хроническое легочное сердце: механизмы патогенеза и принципы терапии // Укр. пульм. журн.— 2006.— № 4.— С. 6—13.
11. Дворецкий Л.И. Ключевые вопросы антибактериальной терапии обострений хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология.— 2011.— № 34.— С. 876—896.
12. Кароли Н.А., Ребров А.П., Юдакова Ю.Н. Дисфункция эндотелия сосудов у больных хроническими обструктивными болезнями легких // Проблемы туберкулеза и болезней легких.— 2004.— № 4.— С. 19—23.
13. Киняйкин М.Ф. Влияние гипоксемии и коморбидности кардиоваскулярной патологии на качество жизни и некоторые клинико-функциональные показатели у больных с ХОБЛ // Пульмонология.— 2011.— № 4.— С. 54—57.
14. Киняйкин М.Ф., Суханов Г.И., Беседнова Н.Н. Роль гипоксемии и системного воспаления в формировании легочной гипертензии и хронического легочного сердца у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких // Дальневосточный мед. журн.— 2010.— № 1.— С. 6—8.
15. Козлова Л.И. Функциональное состояние респираторной и сердечно-сосудистой системы, возможные пути их коррекции у больных ИБС в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 2001.
16. Крохмалова О.О., Воейкова Л.С., Талалай І.В. Системне запалення як фактор ризику поза легеневи ускладнень ХОЗЛ // Укр. тер. журн.— 2011.— № 2.— С. 79—83.
17. Невзорова В.А., Тилик Т.В., Гилифанов Е.А. и др. Содержание свободной металлопротеиназы MMP-9 и комплекса MMP-9/TIMP-1 в сыворотке крови при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца // Пульмонология.— 2011.— № 2.— С. 75—80.
18. Середюк В.Н. Динаміка індуктора апоптозу FAS-ligand при застосуванні двохступеневої блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих на хронічне легеневе серце // Укр. тер. жур.— 2011.— № 1.— С. 24—28.
19. Старченко Т.Г., Коваль С. Н., Першина Е.С., Шкапо В.Л. Роль трансформирующего фактора роста β -1 и микроальбуминурии в ремоделировании сердца у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом II типа // Укр. мед. альманах.— 2011.— Т. 14, № 2.— С. 187—189.
20. Телекі Я.М. Інтенсивність плазмовеого фібринолізу та протеолізу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом // Актуальні питання сучасної медицини: Вісник укр. мед. стомат. академії.— 2009.— Т. 9, В. 4 (28).— Ч. 1.— С. 216—219.
21. Телекі Я.М. Рівень глюкози, інсуліну, С-пептиду у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з хронічним панкреатитом // Практична медицина.— 2008.— № 3 (Т. XIV).— С. 165—169.
22. Телекі Я.М. Синдром системної запальної відповіді та оксидативний стрес при хронічному обструктивному захворюванні легень із супутнім хронічним панкреатитом // Клініч. та експерим. патол.— 2008.— Т. 2, № 2.— С. 107—109.
23. Трофименко І.Н., Черняк Б.А. Бронхіальна гіперреактивність як фенотипічна характеристика хронічної обструктивної хвороби легень // Пульмонология.— 2011.— № 4.— С. 49—53.
24. Фещенко Ю.И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких // Укр. пульм. журн.— 2010.— № 1.— С. 6.
25. Дворецкий Л.И. Хронічні обструктивні захворювання легень: Проблемні питання // Нова медицина.— 2005.— № 1 (18).— С. 18—20.
26. Христин Т.Н. Хроническое легочное сердце: современные концепции.— Черновцы: Книги XXI, 2009.— 368 с.
27. Христин Т.М., Телекі Я.М. Корекція показників оксидативного стресу, протіоксидантного захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом // Вестник Клуба Панкреатологов.— 2012.— № 1 (14).— С. 37—38.
28. Христин Т.М., Шестакова К.Г., Телекі Я.М. Особливості системи ПОЛ—АО захисту у хворих на ХОЗЛ II—III ступеня тяжкості із супровідним атеротромбозом // 11 конгрес СФУЛТ (28—30 серпня 2006 р.— м. Полтава). Тези доповідей.— 2006.— Полтава—Київ—Чикаго.— С. 332.
29. Христин Т.М., Телекі Я.М. Особливості цитокінового статусу та функціонування ендотелію в динаміці лікування у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень із супутнім хро-

- нічним панкреатитом // Клінічна та експериментальна патологія.— 2010.— Т. IX, № 3.— С. 117—120.
30. Христин Т.М., Телекі Я.М., Маркевич Н.М., Гудзовата Н.В. Функціональний стан еритроцитів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом // Медицина транспорту України.— 2009.— № 3.— С. 44—46.
 31. Христин Т.Н. Значение легочной гипертензии, структурных изменений кардиопульмональной системы в формировании легочного сердца // Укр. мед. альманах.— 2008.— Т.11, № 6.— С. 170—175.
 32. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть II. ХОБЛ и некардиальные поражения // РМЖ.— 2008.— Т. 16, № 5.— С. 246—250.
 33. Behar S., Panosh A., Reicher-Reiss H. et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 5,839 consecutive patients with acute myocardial infarction SPRINT Study Group // Amer. J. med.— 1992.— Vol. 93 (6).— P. 637—641.
 34. Broekhuizen R., Wouters E.F., Creutzberg E.C. et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD // Thorax.— 2006.— Vol. 61.— P. 17—22.
 35. Danker R., Goldbourt U., Boyko V., Reicher-Reiss H. Predictors of cardiac and noncardiac mortality among 14,697 patients with coronary heart disease // Amer. J. Cardiol.— 2003.— Vol. 91 (2).— P. 121—127.
 36. Hida W., Tun Y. et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management // Respirology.— 2002.— Mar. 7 (1).— P. 3—13.
 37. Jelic S., Jemtel Le T.H. Diagnostic usefulness of B-type natriuretic high tide and functional consequences of muscle alterations in COPD and chronic heart failure // Chest.— 2006.— Vol. 30 (4).— P. 1220—1230.
 38. Jensen H.H., Godtfredsen N.S., Lange P., Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD // Eur. Respir. J.— 2006.— Vol. 28 (4).— P. 781—785.
 39. Rabe K., Hurd S., Anzueyo A. et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary // Amer. J. Respir. Crit. Med.— 2007.— Vol. 176 (6).— P. 532—555.
 40. Voelkel N.F., Cool C.D. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. Suppl.— 2003.— Nov; 46.— P. 28—32.

Т.М. Христин, К.Г. Шестакова, Я.М. Телекі, Д.О. Гонцарюк, Л.Д. Кушнір, І.Н. Крайс

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Коморбідність хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця: особливості патогенезу й ведення хворих (огляд літератури та власні дослідження)

У статті розглянуто основні патогенетичні моменти формування коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС). Показано, що поєднаний перебіг ХОЗЛ і ІХС характеризується взаємним обтяженням, якому сприяють порушення реологічних властивостей крові, що зумовлюють погіршення мікроциркуляції, гіпоксія внаслідок порушення вентиляції і легенева гіпертензія, яка сприяє розвитку діастолічної дисфункції серця. Розглянуто деякі особливості лікування поєднаної патології.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, оксидативний, нітрозитивний, карбонільний стрес, хронічна серцева недостатність.

T.N. Khristich, E.G. Shestakova, Ya.M. Teleki, D.A. Gontsaryuk, L.D. Kushnir, I.N. Krays

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Comorbidity of the chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease: peculiarities of pathogenic and management of patients (review of literature and own data)

The authors consider the main pathogenic aspects of formation of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary artery disease (CAD). It has been shown that the combination of COPD and CAD is characterized by complicated course, which contribute to a violation of the rheological properties of blood, impaired microcirculation, hypoxia due to violations of ventilation, and pulmonary hypertension, contributing to the development of diastolic dysfunction of the heart. Some peculiarities of treatment have been discussed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, oxidative, nitrositive, carbonyl stress, chronic heart failure.