

© М.П. Кірсанова, М.І. Товт-Коршинська, М.М. Бугір, 2011

УДК: 616.27-036.12:616.12-008.331.1

М.П. КІРСАНОВА, М.І. ТОВТ-КОРШИНСЬКА, М.М. БУГІР

Ужгородський національний університет, факультет післядипломної освіти, кафедра пульмонології та фізіотерапії з курсом інфекційних хвороб та дерматовенерології, Ужгород

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

У статті представлені дані огляду літератури та власних досліджень про особливості клінічного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Розглянуті основні патофізіологічні механізми, які реалізуються у пацієнтів з поєднаною патологією, та відзначений взаємообтяжуючий вплив при цих патологічних станах.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, клінічний перебіг

Вступ. У роботі лікарів загальної практики значну частку складають пацієнти з поєднаною патологією, зокрема, хронічні захворювання органів дихання та серцево-судинної системи. Найчастіше хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) супроводжують артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця та серцева недостатність [4, 7, 8, 15, 16]. Частота виявлення ХОЗЛ серед пацієнтів із АГ коливається від 6,8% до 72,3%. Обидві патології часто проявляються в одному й тому ж віці, мають спільні чинники ризику, подібні патофізіологічні механізми розвитку, які сприяють значному прогресуванню цих захворювань [10]. Останні роки ведеться дискусія про виділення симптоматичної «пульмогенної» АГ у пацієнтів із ХОЗЛ в окрему нозологію [6, 9, 12].

Зв'язок АГ із бронхообструктивним синдромом вперше був описаний Н.М. Мухарлямовим, який пов'язував підвищення АТ із наростанням симптомів бронхообструкції та відзначав зниження показників АТ без застосування гіпотензивних засобів на фоні зняття симптомів бронхоспазму і зменшення явищ гіпоксемії. На «пульмогенні» механізми розвитку АГ у хворих ХОЗЛ може вказувати її поява через кілька років після маніфестації хронічного захворювання легень [6, 7, 11]. Разом з тим, недостатньо вивченими лишаються особливості клінічних проявів та механізмів взаємообтяження при сумісному перебігу ХОЗЛ та АГ, що має велике значення як для діагностики поєднання цих станів, так і для адекватного підбору лікувальних та діагностичних заходів.

Мета дослідження. Провести порівняльний аналіз даних огляду літератури та власних досліджень для визначення особливостей клінічного перебігу та механізмів взаємообтяження у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з АГ.

Матеріали та методи. Проведено огляд даних літератури та обстежено 110 хворих із ХОЗЛ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні ОКЛ ім. Новака м. Ужгород за період 2010 р. Першу групу склали хворі на ХОЗЛ II стадії із супутньою АГ, другу групу – хворі на ХОЗЛ II стадії. Обстеження хво-

рих проводилося згідно з діючими рекомендаціями (наказ МОЗ України № 128 від 12.03.07 р. та № 436 від 03.07.2006 р.). У дослідження не включалися пацієнти з вторинними формами АГ, бронхіальною астмою, туберкульозом в анамнезі, ендокринними захворюваннями, патологією нирок, печінки та хворі з вадами серця.

Результати досліджень та їх обговорення. Згідно з літературними даними, існують різні точки зору щодо патогенетичних зв'язків ХОЗЛ та АГ. На сьогодні домінуюча роль відводиться гіпоксії як одному з основних механізмів розвитку системної АГ у хворих на ХОЗЛ. На фоні гіпоксії, яка виникає внаслідок респіраторного ацидозу, відбувається значне підвищення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи, що приводить до збільшення рівня катехоламінів, зокрема, норадреналіну. Збереження високого рівня норадреналіну при ХОЗЛ вказує на порушення метаболічної функції легень та участь симпато-адреналової системи (САС) у становленні й прогресуванні АГ [7, 15]. Під дією САС змінюється активність гіпоталамо-гіпофізарної системи, посилюється вплив *адренокортикотропного гормону* на функцію наднирників та збільшується секреція альдостерону. Разом з тим, відбувається активація *ренін-ангіотензин-альдостеронової системи* внаслідок гіпоксії нирок та підвищення активності САС. Коливання інтракардіального тиску під час нападів задухи теж активує симпатичний відділ нервової системи, викликаючи периферичну вазоконстрикцію, та впливає на синтез гормонів, які регулюють об'єм циркулюючої крові (простагландини, передсердний натрійуретичний пептид) [6, 7, 12, 13].

Супутня патологія має суттєвий вплив на перебіг ХОЗЛ. Згідно з епідеміологічними дослідженнями, основною причиною смерті пацієнтів на ХОЗЛ є не респіраторні захворювання: у 25% випадків такі пацієнти помирають від кардіоваскулярних причин, у 20-33% – від пухлин різної локалізації (переважно від раку легень), у 30% – від інших причин. Легенева недостатність, яка виникає внаслідок загострення ХОЗЛ, є причиною смерті

не більше ніж у 4-35% від загальної кількості смертей у пацієнтів із важким перебігом ХОЗЛ [2, 20, 22]. Виявлено, що існує зв'язок між збільшенням жорсткості артеріальної стінки та важкістю бронхіальної обструкції у таких хворих, а зниження ОФВ1 асоціюється із високим ризиком кардіоваскулярної смертності [2, 24]. У даній когорті пацієнтів активація оксидантного стресу створює умови для порушення скоротливої здатності серця за рахунок зменшення енергозабезпечення міокарда та апоптозу кардіоміоцитів, який ініціюється цитокінами. При ХОЗЛ із більшою частотою, ніж у загальній популяції, виявляється систолічна дисфункція лівого шлуночка, у зв'язку із вираженим коронарним атеросклерозом та підвищенням цитокінової активності [2, 23].

Поєднання ХОЗЛ та АГ часто ускладнює проведення лікувально-профілактичних заходів. На сьогодні існує небагато клінічних досліджень, направлених на з'ясування тактики лікування АГ при ХОЗЛ, тому сучасні рекомендації базуються на ретроспективних аналізах, думках експертів та власному досвіді лікаря. Остаточо не з'ясовані показання та протипоказання для окремих груп препаратів, що застосовуються у пацієнтів із ХОЗЛ та супутньою АГ, серцевою недостатністю [5]. Для лікування АГ у таких хворих використовують практично всі групи гіпотензивних препаратів, але при цьому обов'язково враховується вплив препарату на бронхіальну прохідність, реологію крові, антиоксидантні властивості тощо.

Згідно з діючими рекомендаціями, для контролю над розвитком ХОЗЛ та регресу його симптомів застосовують комбінацію β -агоністів та антихолінергічних препаратів, при важкому перебігу хвороби додатково призначають інгаляційні глюкокортикостероїди. Метилксантини та бронхолітики короткої дії можуть застосовуватися додатково поряд із препаратами пролонгованої дії. Дослідження показали, що однократне застосування β -адреноміметиків короткої дії при ХОЗЛ приводить до збільшення числа серцевих скорочень у середньому на 9 ударів на хвилину [15, 25]. Препарати даної групи впливають на метаболічні процеси у міокарді (гіпокаліємія, гіпомagneзіємія, киснева недостатність), тим самим провокують появу синусової тахікардії, ішемії міокарда, серцевої недостатності та можуть стати причиною раптової смерті. Вищевказані побічні ефекти виникають частіше у хворих ХОЗЛ на фоні супутньої серцево-судинної патології. Аритмогенна дія β -адреноміметиків тривалої дії може з'явитися при подовженні інтервалу QT більше ніж 0,45 мс. Такі зміни можуть мати вроджений характер або ж виникають під час прийому ліків. Тому, згідно з рекомендаціями, призначаючи β -агоністи, рекомендується знімати ЕКГ та вимірювати тривалість інтервалу QT. У випадках, коли тривалість QT перевищує 0,45 мс, ці препарати приймати тривалий час не рекомендується [15].

Особливу увагу слід звертати на періоди загострення ХОЗЛ, коли у важких випадках розвивається дихальна недостатність, наростають прояви гіпоксемії. За таких обставин може проявлятися аритмогенна дія еуфіліну [15, 18]. При призначенні метилксантинів поява тахікардії, екстрасистолії, шлуночкової аритмії та фібриляції передсердь може значною мірою погіршити перебіг АГ та погіршити клінічні прояви респіраторної недостатності. Розвиток аритмій може залежати від віку, супутньої ішемічної хвороби серця та захворювань печінки [7, 14, 15, 17]. У рекомендаціях ACC/AHA/ESC по веденню хворих з миготливою аритмією та обструктивним захворюванням легень вказується на те, щоб уникати призначення теофіліну, β -агоністів, β -блокаторів та аденозину [17].

Питання про можливий вплив тривалого прийому антихолінергічних засобів на ризик виникнення серцево-судинних подій залишається відкритим. Отримані результати досліджень, в ході яких вивчався вплив антихолінергічних засобів у хворих із ХОЗЛ на клінічні наслідки та показники смерті від кардіоваскулярних причин неоднозначні [1, 27, 28].

Нами проведено обстеження пацієнтів із ХОЗЛ II стадії у період загострення віком від 52 до 72 років. У 79 хворих було діагностовано ХОЗЛ із супутньою АГ (I група), при цьому поєднана патологія з більшою частотою зустрічалася у чоловіків (72,2%, $59 \pm 5,3$ р.), ніж у жінок (27,8%, $56 \pm 4,7$ р.). ХОЗЛ без АГ (II група) було виявлено у 38 осіб, з них чоловіків 65,8% віком $65 \pm 4,1$ р., жінок 34,2% віком $61 \pm 6,5$ р. Частка чоловіків у групі з поєднаною патологією була вищою порівняно з групою ХОЗЛ без АГ. Із анамнезу захворювання слідувало, що у 73,4% обстежених бронхолегенева патологія виникла уже на фоні існуючої АГ, очевидно, внаслідок можливості більш ранньої діагностики АГ ніж ХОЗЛ. Разом з тим, про підвищення артеріального тиску (АТ) не знали 26,6% хворих на ХОЗЛ, незважаючи на наявність у них обтяженого спадкового анамнезу. Як у I, так і в II групах частіше початок ХОЗЛ пов'язувався хворими з перенесеними простудними захворюваннями, пневмоніями, курінням тощо. Однією з основних скарг при поєднанні ХОЗЛ та АГ була задишка, яку при фізичному навантаженні спостерігали 93,7% хворих. Серед хворих II групи скарги на задишку мали 89,5% хворих. У 81% обстежених I групи діагностовано АГ II стадії, у 15,2% – АГ III стадії і лише у 3,8% – АГ I стадії. Кризовий перебіг артеріальної гіпертензії спостерігався у 29,7% хворих.

Паління як фактор ризику, що сприяє виникненню і прогресуванню хвороб органів дихання та серцево-судинної системи, вірогідно частіше зустрічалася при поєднаній патології (I група – 32,9%; II група – 15,8%, $p < 0,001$). Вірогідної різниці між групами за такими факторами серцево-судинного ризику, як вік (у чоло-

віків 1 групи – 59±5,3 р. та 2 групи – 65±4,1 р.; у жінок 1 групи – 56±4,7 р. та 2 групи – 61±6,5), ожиріння (1 група – 31,6%; 2 група – 34,2%), загальний холестерин сироватки крові (1 група – 5,42±0,12 ммол/л; 2 група – 5,14±0,12 ммол/л) не було виявлено.

Оцінюючи показники функції зовнішнього дихання, у хворих на ХОЗЛ із супутньою АГ та без неї встановлено, що частота дихання була практично однаковою (1 група – 20,75±0,19 на хв.; 2 група – 20,45±0,64 на хв.). Однак при кардіопульмональній патології вірогідно нижчою була життєва ємність легень (1 група – 65,10±0,71%; 2 група – 69,40±0,89%; $p < 0,05$) та показники форсованої життєвої ємності легень (1 група – 68,50±1,01%; 2 група – 73,00±0,91%; $p < 0,05$). Порівнювані групи не відрізнялися між собою за об'ємом форсованого видиху за першу секунду – ОФВ1 (1 група – 62,76±1,21%; 2 група – 65,95±0,93%) та індексом Тифно (1 група – 68,14±3,20%; 2 група – 70,86±1,99%). У хворих 1 групи спостерігалася більш виражене зниження прохідності на рівні дрібних бронхів: миттєва об'ємна швидкість видиху на рівні великих бронхів – МОШ 25 (1 група – 48,80±1,82; 2 група – 51,70±1,65%), миттєва об'ємна швидкість видиху на рівні середніх бронхів – МОШ 50 (1 група – 40,00±1,36%; 2 група – 38,10±1,21%), миттєва об'ємна швидкість видиху на рівні дрібних бронхів – МОШ 75 (1 група – 27,10±0,10%; 2 група – 31,65±0,10%; $p < 0,05$), середня об'ємна швидкість видиху – СОШ 25-75 (1 група – 35,05±0,10%; 2 група – 38,93±0,08%; $p < 0,05$). Як бачимо, у хворих із супутньою АГ відзначалася більш виражена обструкція на рівні бронхів дрібного калібру, що відповідає літературним даним [4]. Хоч у 1 групі спостерігалася тільки тенденція до зниження ОФВ1 порівняно з 2 групою, однак показник СОШ 25-75, який вважається більш чутливим порівняно з ОФВ1, був вірогідно нижчим, очевидно, за рахунок зниження МОШ 75.

За даними ЕКГ у пацієнтів 1 (68,4%) та 2 групи (50%) було зареєстровано порушення ритму та провідності. Як і очікувалося, при супутній АГ вірогідно частіше виявлялися зміни на ЕКГ: суп-

равентрикулярні екстрасистоли (1 група – 10,1%; 2 група – не виявлено), шлуночкові екстрасистоли (1 група – 5,1%; 2 група – не виявлено), блокада правої ніжки пучка Гіса (1 група – 15,2%; 2 група – 7,9%, $p < 0,001$), миготлива аритмія (1 група – 5,1%; 2 група – не виявлено). У хворих із супутньою АГ II, III стадії на ЕКГ були виявлені ознаки гіпертрофії лівого шлуночка у 90,8 % обстежуваних (2 група – 8,3%), гіпертрофія правого шлуночка спостерігалася у 17,1% осіб (2 група – 13,9%), комбінована гіпертрофія – у 10,5%. Такі результати електрокардіографічного дослідження могли бути зумовлені взаємообтяжуючим впливом двох патологій.

При вивченні морфофункціонального стану міокарда вірогідної різниці між досліджуваними групами за фракцією викиду не було (1 група – 59,2±0,88%; 2 група – 58,9±0,67%). Разом з тим, при супутній АГ спостерігалася більш рання тенденція до збільшення розмірів правого шлуночка (1 група – 2,29±0,03 см; 2 група – 2,01±0,04 см.) у порівнянні з обстежуваними II групи, очевидно, за рахунок патогенетичного значення скоротливої здатності лівого шлуночка у функціонуванні правого шлуночка та формуванні легеневої гіпертензії.

Висновки. Таким чином, як за літературними даними, так і за результатами власних досліджень простежується взаємообтяжуючий вплив хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії. Серед основних факторів ризику у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень при супутній артеріальній гіпертензії частіше зустрічалася паління ($p < 0,001$), порівняно з цими хворими без артеріальної гіпертензії. При супутній кардіальній патології виявлено також вірогідне зниження показників життєвої ємності легень та форсованої життєвої ємності легень, спостерігалася зниження бронхіальної прохідності на рівні дрібних бронхів ($p < 0,05$). Як і очікувалося, при поєднаній патології частіше реєструвалися суправентрикулярні та шлуночкові екстрасистоли, блокада правої ніжки пучка Гіса та фібриляція передсердь ($p < 0,001$), було відзначено більш ранню тенденцію до структурних змін правого шлуночка.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Березин А.Е. Ингаляционные антихолинергические лекарственные средства и кардиоваскулярный риск у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких / А.Е. Березин // Український медичний часопис. — 2009. — № 6 (74). — С. 28—34.
2. Березин А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск / А.Е. Березин // Український медичний часопис. — 2009. — № 2 (70). — С. 62—68.
3. Березин А.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск. Часть 2. Клиническое значение и перспективы модификации / А.Е. Березин // Український медичний часопис. — 2009. — № 5 (73). — С. 18—22.
4. Волошин О.І. Стан функції зовнішнього дихання та бронхіальної прохідності в пацієнтів із хронічним обструктивними захворюванням легень та супутньою патологією серцево—судинної системи / О.І. Волошин, Г.Я. Ступницька // Буковинський медичний вісник. — 2007. — Том 11, № 4. — С. 18—22.
5. Гуменюк А.Ф. Аспекти раціонального лікування серцево—судинних хворих з поліморбідними ураженнями / А.Ф. Гуменюк // Український медичний часопис. — 2009. — № 5 (73). — С. 25—32.
6. Долженко М.Н. Вновь о пульмоногенной гипертензии: миф или реальность? / М.Н. Долженко // Новости медицины и фармации. — 2008. — № 241. — С. 37—43.

7. Задионченко В.С. Артериальная гипертония и ХОБЛ — рациональный выбор терапии / В.С. Задионченко, Т.В. Адашева, М.В. Мацевич // Рус. мед. журн. — 2006. — 14 (10). — С. 795—800.
8. Кароли Н. А. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких / Н. А. Кароли, Е. Е. Орлова, А. В. Маркова // Тер. арх. — 2008. — № 3. — С. 20—23.
9. Кароли И. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярная патология: клинико—функциональные взаимоотношения и прогнозирование течения / И.А. Кароли // Клиническая медицина. — 2008. — № 5. — 76—77.
10. Мостовий Ю.М. Хронічне обструктивне захворювання легень та серцево—судинні захворювання: сучасний погляд на проблему. / Ю.М. Мостовий, Л.В. Распутіна // Здоров'я України. — 2010. — № 1. — С. 12—13.
11. Мухарлямов Н.М. Системная артериальная гипертония у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Н.М. Мухарлямов, Ж.С. Саттбеков, В.В. Сучков // Кардиология. — 1974. — Т. 34, № 12. — С. 55—61.
12. Палеев Н.Р. Существует ли «пульмогенная гипертония»? / Н.Р. Палеев, Н.А. Распопина, С.И. Федорова и др. // Кардиология. — 2002. — № 6. — С. 51—53.
13. Федорова Т.А. К вопросу о состоянии ренин—ангиотензин—альдостероновой системы у больных хроническими обструктивными болезнями легких с легочным сердцем / Т.А. Федорова, Т.Г. Химочко, А.П. Ройтман и др. // Московский медицинский журнал. — 2001. — № 1. — С. 23—25.
14. Чернобривенко О.О. Проблема безпечності теофілінів з точки зору кардіолога / О.О. Чернобривенко // Український терапевтичний журнал. — 2007. — № 1. — С. 54—58.
15. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно—сосудистой системы / А.Г. Чучалин // Рус. мед. журн. — 2008. — 16 (2). — 58—64.
16. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть II. ХОБЛ и некардиальные поражения / А.Г. Чучалин // Рус. мед. журн. — 2008. — 16 (5). — С. 246—250.
17. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text // EHJ. — 2006. — Vol. 27. — P. 1979—2030.
18. Au D.H. Association between inhaled beta—agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction / D.H. Au, J.R. Curtis, N.R. Every [et al.] // Chest. — 2002. — V. 121 (3). — P. 846—851.
19. Goldstein M.F. Efficacy and safety of doxofylline compared to theophylline in chronic reversible asthma—a double—blind randomized placebo—controlled multicentre clinical trial / M.F. Goldstein, P. Chervinsky // Med. Sci. Monitor. — 2002. — Vol. 8 (4). — P. 297—304.
20. Goldacre M.J. Mortality rates for common respiratory diseases in an English population 1979—1998: artefact and substantive trends / M.J. Goldacre, M. Duncan, P. Cook—Mozaffari [et al.] // J. Public Health (Oxf.). — 2004. — V. 26 (1). — P. 8—12.
21. Jensen H.H. Potential misclassification of causes of death from COPD / H.H. Jensen, N.S. Godtfredsen, P. Lange [et al.] // Eur. Respir. J. — 2006. — V. 28 (4). — P. 781—785.
22. McGarvey L.P. Ascertainment of cause—specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee / L.P. McGarvey, M. John, J.A. Anderson [et al.] // Thorax. — 2007. — V. 62 (5). — P. 411—415.
23. Oudijk E.J. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. / E.J. Oudijk, J.W. Lammers, L. Koenderman // Eur. Respir. J. Suppl. — 2003. — V. 46. — P. 5—13.
24. Sabit R. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease / R. Sabit, C.E. Bolton, P.H. Edwards [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2007. — V. 175 (12). — P. 1259—1265.
25. Salpeter S.R. Cardiovascular effects of beta—agonists in patients with asthma and COPD: a meta—analysis / S.R. Salpeter, T.M. Ormiston, E.E. Salpeter // Chest. — 2004. — V. 125 (6). — P. 2309—2321.
26. Sidney S. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program / S. Sidney, M. Sorel, C.P. Quesenberry [et al.] // Chest. — 2005. — V. 128 (4). — P. 2068—2075.
27. Singh S. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta—analysis / S. Singh, Y.K. Loke, C.D. Furberg // JAMA. — 2008. — V. 300 (12). — P. 1439—1450.
28. Tashkin D.P. UPLIFT Study Investigators A 4—year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease / D.P. Tashkin, B. Celli, S. Senn [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2008. — V. 359 (15). — P. 1543—1554.

Стаття надійшла до редакції 30.03.2011

M.P. KIRSANOVA, M.I. TOVT-KORSHYNKA, M.M. BUGIR

Uzhhorod National University, Faculty of Postgraduate Education, Department of Pulmonology and Phthisiology with courses of infectious diseases and dermatovenerology, Uzhhorod
CLINICAL PRESENTATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN ASSOCIATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION

The results of literature review and our own studies according the clinical characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension are presented in this article. We revealed mutual aggravation effect of the two pathological states

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, clinical presentation