

Ю. М. Мостовой, Н. С. Слепченко, К. Д. Дмитрієв, А. А. Сидоров ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА СЕРЦЕ: ЗДОБУТКИ ТА ПИТАННЯ СЬОГОДЕННЯ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

ХРОНИЧЕСКОЕ ОБСТРУКТИВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ И СЕРДЦЕ: ДОСТИЖЕНИЯ И ВОПРОСЫ НАСТОЯЩЕГО

Ю. М. Мостовой, Н. С. Слепченко, К. Д. Дмитриев, А. А. Сидоров

Резюме

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является одним из наиболее распространенных (7,6 %) заболеваний в мире. По прогнозам ВОЗ к 2020 году ХОЗЛ станет ведущей причиной смерти в мире. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной сопутствующей патологией у пациентов с ХОЗЛ — они возникают в 4,5 раза чаще, чем в популяции.

Цель — изучить последние научные достижения в вопросе коморбидности ХОЗЛ и сердечно-сосудистой патологии, определить возможные пути ранней диагностики и профилактики их возникновения.

Материалы и методы. Проведен анализ литературы за период с 1992 по 2016 год из PubMed, EMBASE, Cochrane, использованы данные 45 статей, ключевые положения которых были синтезированы и изложены в этой статье.

Результаты и обсуждение. Системные осложнения ХОЗЛ обусловлены проявлениями системного воспаления и хронической гипоксии. Провоспалительные цитокины промотируют возникновение вторичных изменений в тканях и органах, являются предикторами обострений и ухудшения функции. Эндотелиальная дисфункция является независимым предиктором возникновения сердечно-сосудистой патологии. Легочная гипертензия возникает у пациентов с ХОЗЛ различной тяжести и постепенно прогрессирует. Метаболический синдром возникает у пациентов с ХОЗЛ и отягощает его течение. Для уменьшения системных проявлений ХОЗЛ можно использовать селективные бета-блокаторы и статины.

Выводы. ХОЗЛ имеет многочисленные системные проявления, которые отягощают его течение. Есть целый ряд методов, которые могут быть использованы для ранней диагностики и профилактики осложнений.

Ключевые слова: ХОЗЛ, сердечно-сосудистая патология, профилактика.

Укр. пульмонол. журнал. 2018, № 4, С. 56–61.

Мостовой Юрій Михайлович
Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова МОЗ України
Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини
Д. мед. н., професор
28/59, вул. 600-річчя, м. Вінниця, 21021, Україна
Тел.: 380432 44-62-30, yura.mostovoy@gmail.com

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND THE HEART: ACHIEVEMENTS AND CURRENT QUESTIONS

Y. M. Mostovoy, N. S. Slepchenko, K. D. Dmytriiev, A. A. Sidorov

Abstract

Chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) is one of the most widespread (7.6%) diseases in the world. According to the WHO prognosis, COPD will become the leading cause of mortality in the world by the 2020 year. Cardiovascular diseases are main complications in patients with COPD, occurring 4.5 times more often than in the population.

Aim: to review last scientific data on comorbidity of COPD and cardiovascular diseases and to determine possible ways of early diagnostics and prevention of their occurrence.

Materials and methods. International publications were reviewed (for the period of 1992-2016 years in PubMed, EMBASE, Cochrane). Data from 45 articles were used, key statements of them were synthesized and reported in this article.

Results and discussion. Systemic complications of COPD are conditioned by manifestation of systemic inflammation and chronic hypoxia. Pro-inflammatory cytokines promote the occurrence of secondary changes in tissues and organs, being predictors of exacerbations and lung function deterioration. Endothelial dysfunction is an independent predictor of the cardiovascular pathology. Pulmonary hypertension occurs in patients with COPD of different severity and gradually progresses. Metabolic syndrome often occurs in patients with COPD and complicates its course. Beta-blockers and statins can be used for decreasing the intensity of systemic COPD manifestations.

Conclusions. COPD has multiple systemic manifestations, which complicate its course. There are various methods to be used for early diagnostics and prevention of complications.

Key words: COPD, comorbidities, cardiovascular pathology, prevention.

Ukr. Pulmonol. J. 2018; 4:56–61.

Yurii M. Mostovoy
Vinnytsia national medical university
named after M. I. Pyrogov MOH of Ukraine
Chief of internal diseases propaedeutics chair
Doctor of medicine, professor
28/59, 600-richia, Vinnytsia, 21021, Ukraine
Tel.: 380432 44-62-30, yura.mostovoy@gmail.com

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є одним із найбільш частих хронічних захворювань за поширеністю у світі (7,6 %) і є тяжким економічним тягарем [26]. За прогнозом ВОЗ до 2020 року ХОЗЛ стане третьою ведучою причиною смерті та п'ятою — захворюваності у світі. Пацієнти з хронічним обструктивним захворюванням легень є групою пацієнтів, де хронічні серцево-судинні захворювання (ССЗ) виникають частіше, ніж у загальній популяції. Ризик розвитку серцевої недостатності у пацієнтів з ХОЗЛ у 4,5 рази вищий, ніж у контрольної групи відповідного віку [18]. Співіснуючі серцева недостатність та ХОЗЛ можуть залишатись не виявленими

через схожість їх симптомів, що є важливим у практичній діяльності. Основним клінічним проявом хронічного обструктивного захворювання легень і серцевої недостатності є задишка, яка в свою чергу є найбільш частою причиною звернення за допомогою як на первинну, так і вторинну ланку, особливо серед літніх пацієнтів.

Поширеність недиагностованої серцевої недостатності у пацієнтів з ХОЗЛ старших за 65 років на первинній ланці складає 20 %. Огляд попередніх досліджень вказує, що поширеність серцевої недостатності у пацієнтів з ХОЗЛ коливається від 10 до 46 % [37], а артеріальної гіпертензії — 10,2–13% [2, 3], ішемічна хвороба серця зустрічається у 22,9 % хворих [3]. ХОЗЛ супроводжується не лише змінами у соматичному, а й психічному стані пацієнта. Так депресія виявлялась у 19 % хворих на ХОЗЛ [3].

© Мостовой Ю. М., Слепченко Н. С., Дмитрієв К. Д., Сидоров А. А., 2018
www.search.crossref.org
DOI: 10.31215/2306-4927-2018-102-4-56-61

Поширеність хронічного обструктивного захворювання легень серед пацієнтів з серцевою недостатністю складає біля 20 % [8]. Діагноз ХОЗЛ у пацієнтів з серцевою недостатністю є ключовою причиною зменшення призначення та дози бета-блокаторів, не дивлячись на те, що збільшується кількість даних про їх безпеку та позитивні ефекти у даної групи пацієнтів [27]. Лікування серцевої недостатності та ХОЗЛ є викликом як для первинної, так і для вторинної ланки. Незважаючи на той факт, що серцева недостатність та ХОЗЛ часто виникають разом і мають серйозні клінічні та економічні наслідки, обидва захворювання до цього часу вивчалися окремо, особливо на популяційному рівні.

Мета оглянути останні наукові здобутки у питанні коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та серцево-судинної патології. Визначити ключові фактори, що впливають на розвиток та прогресування серцево-судинної патології у пацієнтів з ХОЗЛ. Визначити показники функцій серцево-судинної системи, що змінюються при хронічному обструктивному захворюванні легень та можуть слугувати ранніми предикторами погіршення функціонування серцево-судинної системи у пацієнтів. Розглянути шляхи можливої профілактики серцево-судинної патології у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень.

Було розглянуто статті з відповідної теми англійською та українською мовами (пошук літератури у період з 1992 по 2017 роки у PubMed, EMBASE, Cochrane, Google Scholar). Було застосовано дані 45 статей, ключові положення яких були синтезовані та викладені в цій статті.

Хронічне обструктивне захворювання легень, згідно з останніми поглядів на його патогенез, вважається мультисистемним захворюванням або ж захворюванням із системними проявами, оскільки тривале хронічне запалення в дихальних шляхах, а також хронічне порушення вентиляторної здатності легень, запускають каскад патогенетичних змін не лише в легеневій тканині, а й у інших органах та системах, включаючи серцево-судинну систему, опорно-рухову та інші. Хронічне обструктивне захворювання легень є захворюванням із персистуючим обмеженням прохідності дихальних шляхів, яке зазвичай прогресує та асоціюється із підвищеною запальною відповіддю дихальних шляхів та легень на шкідливі частки та гази [4, 7]. Прогресування ХОЗЛ часто супроводжується розвитком емфіземи та пневмофіброзу, які надалі погіршують вентиляторну здатність легень. Постійне прогресування хронічного обструктивного захворювання легень з появою цілої низки патогенетичних змін, які обумовлюють високий ризик виникнення з часом серцево-судинної патології.

Основним фактором ризику розвитку та прогресування ХОЗЛ є паління [4, 7], хоча підвищений ризик розвитку ХОЗЛ був доведений для працівників важкої (металургія) та легкої (виробництво паперу, бавовни, переробка зерна) промисловості [4]. Проте, паління є не лише фактором ризику розвитку патології легень, а й серцево-судинних захворювань, що пов'язано з активацією вазоконстрикторних речовин, інгібуванням синтезу вазодилаторних речовин, зрушеннями коагуляційного гомеостазу вбік гіперкоагуляції та uszkodженням ендотелію [1, 5].

Системне запалення завжди супроводжує хронічне обструктивне захворювання легень. Воно розцінюється як фактор ризику розвитку цілої низки ускладнень таких, як атеросклероз, кахексія, анорексія, остеопороз та серцево-судинні

захворювання. У дослідженнях в основному вивчалися такі маркери запалення як С-реактивний білок (СРБ), фібриноген, фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α), лейкоцити, ІЛ-8 та ІЛ-6. Рівні всіх вказаних цитокінів були достовірно вищими у хворих на ХОЗЛ в порівнянні із популяцією. Рівень системного запалення залежав від важкості перебігу захворювання, а також статусу паління. Системне запалення також є більш вираженим у курців, проте системне запалення виникає незалежно від статусу паління при виникненні обструкції бронхіального дерева [23]. Збільшення рівня прозапальних цитокінів в свою чергу спричинює міграцію клітин запалення не тільки в тканини легень, а й у інші органи. Так, при ХОЗЛ збільшується кількість макрофагів, різних популяцій лімфоцитів, фібробластів у центральних та периферичних дихальних шляхах, паренхімі легень та стінці легеневи судин, що зумовлює патоморфологічні зміни у вказаних тканинах у вигляді запалення на фіброзу [7]. При підвищенні концентрації ФНП- α визначалась лімфоцитарна інфільтрація внутрішніх органів таких, як печінка, селезінка, серце. СРБ має здатність до зв'язування із мембраною пошкоджених клітин, запускаючи систему комплементу. Це може спричинювати збільшення зони пошкодження при інфаркті міокарда та інсульті. Підвищена концентрації СРБ та фібриногену крім того асоціювалась із прогресивно швидшим зниженням функції зовнішнього дихання, а також підвищеним ризиком госпіталізації з приводу ХОЗЛ у майбутньому. У цьому дослідженні хворі були поділені на 2 групи по статусу паління на курців та некурців, а також в залежності від концентрації фібриногену плазми на 3 групи. Так, у групі курців із рівнем фібриногену плазми $>3,3$ г/л щорічне зниження ОФВ1 на 6 мл перевищувало таке зниження у групі із нормальним рівнем фібриногену, а в іншій групі відповідно 4 мл [19]. Тривале підвищення концентрації гострофазових білків протягом двох тижнів після загострення є предиктором виникнення наступного загострення у пацієнта. Тому рівні гострофазових білків запалення можуть використовуватись для прогнозування виникнення повторних загострень та прогресування захворювання.

В ендотелії судин утворюється значна кількість біологічно активних речовин таких як вазодилатори та вазоконстриктори, антиагреганти та інші. Порушення функції ендотелію призводить до значних морфофункціональних порушень у судинному руслі. Існує ціла низка досліджень, яка демонструє важливість ендотеліальної дисфункції, як фактору ризику розвитку ССЗ [17] та серцево-судинних подій у популяції [44]. В той же час ціла низка досліджень демонструє зміни ендотеліальної функції у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень [10, 31]. У різних дослідженнях використовувались різні методи для оцінки ендотеліальної функції. Ці методи включали наступні: потік залежна дилатація Серед них існують наступні: оцінка потік-залежної дилатації (ПЗД) плечової артерії, аналіз форми кривої центрального тиску, вимірювання швидкості поширення пульсової хвилі, венооклюзивна плетизмографія [10, 17, 31, 44]. Потік-залежна дилатація плечової артерії є методом визначення реакції судинної стінки після закінчення оклюзії плечової артерії (артерія перетискається на 5 хвилин) за допомогою ультразвуку. Зниження ПЗД асоціювалась зі ступенем зниження ОФВ1 після використання бронхолітика та ступенем емфіземи [10].

Деякі дослідження визначають механічну роль профілю центрального тиску у розвитку серцево-судинної патології.

Профіль центрального тиску у аорті відображає взаємодію лівого шлуночка (ЛШ) та опором, який зумовлює артеріальне русло. Відбиті хвилі, що виникають в периферичних артеріях та мають зворотний напрям до проксимальних відділів аорти можуть бути важливими індикатором постнавантаження лівого шлуночку. У дослідженні визначались величина відображеної хвилі, індекс посилення, приріст пульсового тиску. За результатами дослідження ці показники були незалежними факторами ризику розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) в загальній популяції без діагностованих ССЗ [17]. Порівняння часу до відбиття пульсової хвилі у пацієнтів з ХОЗЛ та групою контролю не виявило статистично значимого зниження цього показника у хворих з ХОЗЛ [31], тим не менш, він може використовуватись як незалежний предиктор розвитку серцево-судинної патології.

При оцінці ригідності судинної стінки, шляхом вимірювання швидкості поширення пульсової хвилі, показники були вищими у пацієнтів із ХОЗЛ. При корекції відносно частоти серцевих скорочень індекс посилення був вищим у пацієнтів із ХОЗЛ. У всіх пацієнтів підвищення швидкості посилення пульсової хвилі корелювало із систолічним артеріальним тиском та ступенем бронхіальної обструкції, та не мало зв'язку із проявами системного запалення чи парціальним тиском артеріального кисню [31]. За результатами метааналізу, збільшення швидкості пульсової хвилі на 1 м/с асоціювалось із збільшенням серцево-судинної смертності та загальної смертності на 15 % [44].

Як було наведено вище, при ХОЗЛ клітини запалення накопичуються не лише в паренхіми легень та стінках дихальних шляхів, а й у судинній стінці. Разом із зниженим поступленням кисню, запальний процес спричиняють ендотеліальну дисфункцію у судинах малого кола кровообігу [7, 11]. Ендотеліальна дисфункція судин малого кола кровообігу спостерігається як при ХОЗЛ важкого, так і легкого ступенів. Це зумовлює порушення регуляції судинного тону та проліферацію клітин у судинній стінці. Згідно останніх поглядів пусковим фактором у розвитку ураження ендотелію судин легеневого русла є паління. Частота та важкість легеневої гіпертензії корелює із ступенем бронхіальної обструкції та порушенням обміном газу. Так, у різних дослідженнях частота діагностування ЛГ складала від 20 до 35 % у пацієнтів із тяжким ХОЗЛ. У групі пацієнтів із важкою емфіземою ЛГ виявлялась у 91 % пацієнтів. Виникнення легеневої гіпертензії асоціюється із скороченням тривалості життя, а розвиток хронічного легеневого серця є одним із основних предиктором смертності. Цікаві дані були отримані при спостереженні за групою із 131 пацієнта, які не мали легеневої гіпертензії в спокої при першій катетеризації (76 пацієнт мав легеневу гіпертензію при фізичному навантаженні). При проведенні повторної катетеризації через 7 років тиск в легеневій артерії в середньому збільшився на 2,6 мм. рт. ст., тобто в середньому тиск в легеневій артерії збільшується на 0,4 мм. рт. ст. щорічно [29].

Беручи до уваги всі вищенаведені зміни у судинному руслі, не дивним є зміна параметрів роботи міокарду у пацієнтів із ХОЗЛ. Зміни виникають у лівих та правих відділах серця та можуть бути виявлені при ехокардіографічному дослідженні навіть до появи клінічно маніфестного зрушення. Різні дослідження акцентували увагу на різних параметрах роботи шлуночків. Зміни систолічної функції лівого шлуночка (фракція викиду < 45 %) в різних дослідженнях в середньому виявлялась у 6–7.5 % пацієнтів [13, 25, 28, 43]. Найчастішою знахідкою

була діастолічна дисфункція лівого шлуночка, яка визначалась у 58–76 % хворих [13, 28] та мала переважно легку ступінь. Порушення діастолічного наповнення пов'язане з продовженням ізовольометричної релаксації ЛШ та затримкою швидкого наповнення, що є наслідком лівостороннього зміщення міжшлуночкової перетинки та спотворення ранньої діастолічної геометрії лівого шлуночка [43]. Наступною по частоті знахідкою при ехокардіографічному дослідженні була ЛГ, яка визначалась у 19,6–42 % [13, 25, 28, 43]. Частота виявлення легеневого серця складала 17,5–32 % у гетерогенній групі хворих на ХОЗЛ [25, 28], досягаючи 66 % у групі із тяжким ХОЗЛ [43].

Діастолічна дисфункція є основою виникнення серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду. Вона спричинює підвищення тиску у лівому передсерді та його перерозтягнення, що є морфологічним субстратом для виникнення аритмій. Також виникненню аритмій у пацієнтів з ХОЗЛ може сприяти гіпоксія, гіперкапнія та порушення кислотно-основного балансу. У більше ніж половини хворих виявлялись надшлуночкові та шлуночкові форми порушення ритму. Частота виникнення фібриляції передсердь у хворих з ХОЗЛ пов'язана зі ступенем важкості бронхіальної обструкції [6].

Хронічне обструктивне захворювання легень часто супроводжується проявами метаболічного синдрому (МС). Метаболічний синдром визначається як група пов'язаних медичних порушень, які збільшують ризик виникнення системного атеросклерозу та цукрового діабету другого типу. Цими факторами ризику є абдомінальне ожиріння, підвищення рівня глюкози плазми крові, гіпертензія та дисліпідемія (підвищення рівнів тригліцеридів та зниження рівнів ліпопротеїнів високої щільності).

За даними досліджень, поширеність МС у пацієнтів з ХОЗЛ коливається в межах від 21 до 50 %. Оскільки існують спільні ланки патогенезу у системних проявах як ХОЗЛ, так і МС є не дивним, що поширеність метаболічного синдрому у пацієнтів із ХОЗЛ є вищою у 1,3–1,5 рази ніж у пацієнтів, які не мають порушення функції легень. Спільними ланками патогенезу для ХОЗЛ та МС, що впливатимуть на виникнення та прогресування останнього, а також рівень симптоматики основного захворювання є ожиріння, гіподинамія, паління, вживання кортикостероїдів, системне запалення, оксидативний стрес та гіпоксія [3, 32].

Ключова роль системного запалення є загально відомою у патогенезі як ХОЗЛ, так і метаболічного синдрому. Співіснування цих двох патологій значно посилює прояви системного запалення. Результати досліджень демонструють, що прояви системного запалення є більш важкими у пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ та МС, ніж у пацієнтів лише із ХОЗЛ [36, 40]. Збільшення маси жиру був кращим предиктором підвищеного рівня ФНП-α та ІЛ-6 в плазмі крові, в той час як підвищення індексу маси тіла (ІМТ) асоціювався із підвищенням рівнів адипонектину та лептину [36].

Чи не рушійним механізмом у виникненні та розвитку метаболічного синдрому є надмірна маса тіла. У пацієнтів із тяжким ХОЗЛ часто виникає втрата маси тіла. Цим пояснюється низька поширеність метаболічного синдрому у пацієнтів із важким ХОЗЛ. Проте різні дослідження вказують на те, що МС найбільш часто зустрічається у молодих пацієнтів з ранніми стадіями ХОЗЛ (GOLD I-II) [45]. Є думка, що ці пацієнти можуть складати специфічний фенотип ХОЗЛ, який вказує на вищий ризик розвитку діабету та серцево-судинних захворювань і потребують більш ретельного спостереження [32]. Найбільш

поширеним метаболічний синдром бу у пацієнтів з групи GOLD II та складав в середньому 48-59% в порівнянні з 4,5–44 % у пацієнтів з GOLD IV [45].

Все більше набуває поширеності погляд на ХОЗЛ як на мультисистемне захворювання з коморбідною патологією, що включає діагностовані та субклінічні захворювання серцево-судинної системи, що можуть провокувати та погіршувати перебіг загострень ХОЗЛ, що збільшує частоту госпіталізацій [12]. Не дивлячись на настороженість щодо погіршення функції легень у пацієнтів з ХОЗЛ при прийомі бета-блокаторів [22], рандомізовані клінічні дослідження це не підтверджують. Багаточисленні ретроспективні дослідження показують, що їх призначення асоціювалось зі зменшенням загальної смертності [9, 16, 24, 37], зменшенням частоти загострень [15, 37]. Вплив на функцію зовнішнього дихання був продемонстрований у неселективних бета-блокаторів, для яких був доказаний зв'язок зі зниженням ОФВ1 та ефективності лікування, а також з підвищеною гіперреактивністю бронхів, в той час як мета-аналіз вказує, що використання бета-1 селективних бета-блокаторів не викликає побічних ефектів у пацієнтів з легким та середньоважким ХОЗЛ, а подальші дослідження показали, що селективні бета-блокатори не впливають на ОФВ1, респіраторні симптоми та відповідь на лікування бета-2-агоністами у пацієнтів з ХОЗЛ [39]. При порівнянні метопрололу з бісопрололом, була доказана перевага бісопрололу, оскільки в порівнянні з метопрололом він не викликав збільшення частоти загострень ХОЗЛ та зміни реактивності бронхів, призначення карведілолу асоціювалось з падінням функції зовнішнього дихання та наростання респіраторних симптомів. В одному з досліджень була доказана не лише ефективність бісопрололу, а й покращення функції зовнішнього дихання у пацієнтів з ХОЗЛ та СН. Прийом бета-блокаторів також асоціювався зі зменшенням частоти загострень ХОЗЛ.

З огляду на проблему ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ХОЗЛ цікавою є молекула небіволулу. В серії досліджень небіволулу показав свою безпечність при призначенні пацієнтам з ХОЗЛ різних вікових груп, він не викликав побічних ефектів з боку дихальної системи [20]. Ціла низка досліджень продемонструвало позитивний вплив небіволулу на ендотеліальну функцію в порівнянні з бета-блокаторами без вазодилатуючих властивостей. Так небіволулу в порівнянні з атенололом покращував параметри оксидативного стресу, потік-залежної дилатації плечової артерії, а інгібування продукування ендогенного NO було пов'язано зі збільшеним ризиком серцево-судинної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мостовой ЮМ, Слєпченко НС, Сідоров АА. Тютюнопаління: культуральні та медико-соціальні аспекти: монографія. Вінниця. 2012;176с.
2. Мостовой ЮМ, Константинович ТВ, Распутіна ЛВ, та ін. Коморбідність при хронічному обструктивному захворюванні легень — актуальна проблема пульмонології. Вісник Він. Нац. Мед. Універ. 2013;3:51.
3. Мостовой ЮМ, Распутіна ЛВ, Довгань АО. Проблема коморбідних станів у національній угоді з діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень із позиції власного досвіду. Обговорення Наказу №555. Бук. Мед. Вісник. 2014;18(3):221–226.
4. Мостовой ЮМ. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Вінниця: ДП ДКФ. 2017.
5. Слєпченко НС. Паління та кардіопульмональна патологія: вплив на виникнення, перебіг та прогноз. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2013;17(1):263–267.
6. Фещенко ЮІ, Назаренко КВ. Порушення ритму серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та синдром обструктивного апное-гіпноє сну. Астма та алергія. 2014;4:5–7.
7. Фещенко ЮІ, Яшина ЛО, Дзюблик ОЯ, та ін. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (проект національної угоди). Укр. Пульмонолог. Журнал. 2013;3:7–12.
8. Apostolovic S, Jankovic-Tomasevic R, Salinger-Martinovic S, et al. (2011). Frequency and significance of unrecognized chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with

Іншим напрямком у профілактиці серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ХОЗЛ є призначення статинів. Для цього є ціла низка причин. По-перше, у великому когортному дослідженні була показана більша поширеність ішемічної хвороби серця у пацієнтів з ХОЗЛ в порівнянні з контрольною групою без ХОЗЛ. У пацієнтів з легкою та помірною обструкцією дихальних шляхів, зниження ОФВ1 на 10 % асоціювалось з підвищенням серцево-судинної смертності на 28 % і 20 % підвищенням ризику нефатальних коронарогенних подій. Протективна дія статинів пояснюється їх плейотропними ефектами, включаючи протизапальний, антитромботичний та іммуномодулюючий [30, 33, 41]. В одному з досліджень було показано значне зниження рівнів маркерів системного запалення, таких як СРБ та ІЛ-6 у пацієнтів з ХОЗЛ [33]. Призначення статинів здатне покращувати легеневу гемодинаміку [30]. Призначення статинів пацієнтам з тяжким ХОЗЛ асоціювалось зі значним зниженням тиску заклинювання легеневої артерії і середнього тиску в легеневій артерії. Статини показали свою здатність сповільнювати прогресування легеневої гіпертензії шляхом інгібування синтезу ендотеліну-1.

Висновки

У світлі сучасних тенденцій ХОЗЛ розглядається не як захворювання легень, а як системне захворювання, при якому виникають зміни у різних органах та системах. В основі патогенетичних змін при ХОЗЛ лежать системне запалення та ендотеліальна дисфункція, які запускають весь каскад змін у судинному руслі, збільшуючи ризик розвитку серцево-судинних подій відносно популяції.

Відношення до ХОЗЛ як до системного захворювання вимагає ранньої та постійної оцінки не лише функції зовнішнього дихання, а й системних його проявів. Для цього необхідна розробка оптимальних та доступних діагностичних алгоритмів для оцінки ендотеліальної дисфункції та системного запалення у даній групі пацієнтів.

Наразі серцево-судинна патологія у даній групі пацієнтів лікується лише на клінічній стадії, проте, з огляду на патогенез захворювання, можлива розробка ефективних методів профілактики розвитку серцево-судинної коморбідності у даній групі пацієнтів.

Призначення статинів та бета-блокаторів з профілактичною метою може мати позитивний вплив на захворюваність та поширеність серцево-судинних захворювань у даній групі пацієнтів.

REFERENCES

1. Mostovoy YuM, Slepchenko NS, Sidorov AA. Tyutyunopalinnya: kulturalni ta mediko-sotsialni aspekty: monografiya (obacco smoking: cultural and medical and social aspects: monograph). Vinnytsya. 2012;176p.
2. Mostovoy YuM, Konstantynovych TV, Rasputina LV, ta in. Komorbidnist pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoryuvanni legen — aktualna problema pulmonolohiyi (Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease is an urgent problem in pulmonology). Visnyk Vin. Nats. Med. Univer. 2013;3:51.
3. Mostovoy YuM, Rasputina LV, Dovgan AO. Problema komorbidnykh staniv u natsionalnij ugodі z diagnostyky ta likuvannya khronichnogo obstruktyvno zakhvoryuvannya legen iz pozytsiyi vlasnogo dosvidu. Obhovorennya Nakazu №555 (The problem of comorbid states in the national agreement on the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease from the standpoint of own experience). Buk. Med. Visnyk. 2014;18(3):221–226.
4. Mostovoy YuM. Suchasni klasyfikatsiyi ta standarty likuvannya zakhvoryuvann vnutrishnikh orhaniv (Modern classifications and standards for treating diseases of the internal organs). Vinnytsya: DP DKF. 2017.
5. Slepchenko NS. Palinnya ta kardiopulmonalna patologiya: vplyv na vynyknennya, perebig ta prognos (Smoking and cardiopulmonary pathology: effects on occurrence, course and prognosis). Visnyk Vinnytskogo natsionalnogo medychnogo universytetu. 2013;17(1):263–267.
6. Feshchenko Yul, Nazarenko KV. Porushennya rytmu sertsya u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen ta syndrom obstruktyvno apnoe-hipopnoe snu (Disorders of the heart rhythm in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive apnea)

- stable heart failure. *Aging. Clin. Exp. Res.* 2011;23(5-6):337-342.
9. Au DH, Bryson CL, Fan VS, et al. Beta-blockers as single-agent therapy for hypertension and the risk of mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 2004;117(12):925-931.
 10. Barr RG, Mesia-Vela S, Austin JHM, et al. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;176:1200-1207.
 11. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21(5):892-905.
 12. Bhatt SP, Dransfield MT. AECOPD: Acute exacerbations of chronic obstructive cardiopulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013 Nov 1;188(9):1046-1048.
 13. Boussuges A, Pinet C, Molenat F, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;162:670-675.
 14. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009 May;33(5):1165-1185.
 15. Brooks TW, Creekmore FM, Young DC, et al. Rates of hospitalizations and emergency department visits in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers. *Pharmacotherapy*, 2007;27(5), 684-690.
 16. Chen J, Radford MJ, Wang Y, et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37(7):1950-1956.
 17. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR, et al. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60(21): 2170-2177.
 18. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann. Epidemiol.* 2006;16(1):63-70.
 19. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, et al. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164(6):1008-1011.
 20. Dal Negro R. Pulmonary effects of nebulivolol. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2009;3(4):329-334.
 21. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;178(12):1211-1218.
 22. Eged M, Shaw S, Mohammad B, et al. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM.* 2005;98(7):493-497.
 23. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574-580.
 24. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(8):489-497.
 25. Gupta NK, Agrawal RK, Srivastav AB, et al. Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its co-relation with the severity of disease. *Lung India.* 2011;28(2):105-109.
 26. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2006;28(3):523-532.
 27. Hawkins NM, Petrie MC, Macdonald MR, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Beta-blockers and Beta-agonists. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57(21):2127-2138.
 28. Kaushal M, Shah PS, Shah AD, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiocomorbidities: A cross-sectional study. *Lung India.* 2016;33(4):404-409.
 29. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164(2):219-224.
 30. Lee TM, Lin MS, Chang NC. Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin. *Am. J. Cardiol.* 2008;101(4):530-535.
 31. Maclay JD, McAllister DA, Mills NL, et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009;180(6):513-520.
 32. Minas M, Kostikas K, Papaioannou AI, et al. The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without co-morbidities. *COPD.* 2011;8(6):414-420.
 33. Neukamm A, Høiseith AD, Einvik G, et al. Rosuvastatin treatment in stable chronic obstructive pulmonary disease (RODEO): a randomized controlled trial. *J Intern Med.* 2015;278(1):59-67.
 34. Ozben B, Eryuksel E, Tanrikulu AM, et al. Acute exacerbation impairs endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2010;38(1):1-7.
 35. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2007;29(3):527-534.
 36. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron. Respir. Dis.* 2008;5(1):35-41.
 37. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? *Eur. J. Heart. Fail.* 2006;8(7):706-711.
 38. Rutten FH, Zuihoff NP, Hak E, et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2010;170(10): 880-877.
 39. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005;(4):CD003566.
 40. Stanciu S, Marinescu R, Iordache M, et al. Are systemic inflammatory profiles different in patients with COPD and metabolic syndrome as compared to those with COPD alone? *Rom. J. Intern. Med.* 2009;47(4):381-386.
 41. Undas A, Kaczmarek P, Stepień E, et al. Fibrin clot properties are altered in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Beneficial effects of simvastatin treatment. *Thromb. Haemost.* 2009;102(6):1176-1182.
 - hypnopnetic sleep syndrome). *Astma ta alerhiya.* 2014;(4):5-7.
 7. Feshchenko Yul, Yashyna LO, Dzyublyk OYa, et al. *Khronichne obstruktyvne zakhvoryvannya legen: etiologiya, patogenez, klasyfikatsiya, diagnostyka, terapiya (proekt natsionalnoyi ugody)* (Chronic obstructive pulmonary disease: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, therapy (draft national agreement)). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal.* 2013;(3):7-12.
 8. Apostolovic S, Jankovic-Tomasevic R, Salinger-Martinovic S, et al. (2011). Frequency and significance of unrecognized chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with stable heart failure. *Aging. Clin. Exp. Res.* 2011;23(5-6):337-342.
 9. Au DH, Bryson CL, Fan VS, et al. Beta-blockers as single-agent therapy for hypertension and the risk of mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 2004;117(12):925-931.
 10. Barr RG, Mesia-Vela S, Austin JHM, et al. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;176:1200-1207.
 11. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21(5):892-905.
 12. Bhatt SP, Dransfield MT. AECOPD: Acute exacerbations of chronic obstructive cardiopulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013 Nov 1;188(9):1046-1048.
 13. Boussuges A, Pinet C, Molenat F, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;162:670-675.
 14. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009 May;33(5):1165-1185.
 15. Brooks TW, Creekmore FM, Young DC, et al. Rates of hospitalizations and emergency department visits in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers. *Pharmacotherapy*, 2007;27(5), 684-690.
 16. Chen J, Radford MJ, Wang Y, et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37(7):1950-1956.
 17. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR, et al. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60(21): 2170-2177.
 18. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann. Epidemiol.* 2006;16(1):63-70.
 19. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, et al. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164(6):1008-1011.
 20. Dal Negro R. Pulmonary effects of nebulivolol. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2009;3(4):329-334.
 21. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;178(12):1211-1218.
 22. Eged M, Shaw S, Mohammad B, et al. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM.* 2005;98(7):493-497.
 23. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004;59(7):574-580.
 24. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(8):489-497.
 25. Gupta NK, Agrawal RK, Srivastav AB, et al. Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its co-relation with the severity of disease. *Lung India.* 2011;28(2):105-109.
 26. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2006;28(3):523-532.
 27. Hawkins NM, Petrie MC, Macdonald MR, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease the quandary of Beta-blockers and Beta-agonists. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;57(21):2127-2138.
 28. Kaushal M, Shah PS, Shah AD, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiocomorbidities: A cross-sectional study. *Lung India.* 2016;33(4):404-409.
 29. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;164(2):219-224.
 30. Lee TM, Lin MS, Chang NC. Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin. *Am. J. Cardiol.* 2008;101(4):530-535.
 31. Maclay JD, McAllister DA, Mills NL, et al. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009;180(6):513-520.
 32. Minas M, Kostikas K, Papaioannou AI, et al. The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without co-morbidities. *COPD.* 2011;8(6):414-420.
 33. Neukamm A, Høiseith AD, Einvik G, et al. Rosuvastatin treatment in stable chronic obstructive pulmonary disease (RODEO): a randomized controlled trial. *J Intern Med.* 2015;278(1):59-67.
 34. Ozben B, Eryuksel E, Tanrikulu AM, et al. Acute exacerbation impairs endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* 2010;38(1):1-7.
 35. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2007;29(3):527-534.
 36. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron. Respir. Dis.* 2008;5(1):35-41.
 37. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? *Eur. J. Heart. Fail.* 2006;8(7):706-711.
 38. Rutten FH, Zuihoff NP, Hak E, et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2010;170(10): 880-877.
 39. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005;(4):CD003566.

42. Su VY, Chang YS, Hu YW, et al. Carvedilol, Bisoprolol, and Metoprolol Use in Patients With Coexistent Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(5):e2427.
43. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, et al. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest*. 1998;113(3):576–583.
44. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010;55(13):1318–1327.
45. Vujic T, Nagorni O, Maric G, et al. Metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease: frequency and relationship with systemic inflammation. *Hippokratia*. 2016;20(2):110–114.
40. Stanciu S, Marinescu R, Iordache M, et al. Are systemic inflammatory profiles different in patients with COPD and metabolic syndrome as compared to those with COPD alone? *Rom. J. Intern. Med.* 2009;47(4):381–386.
41. Undas A, Kaczmarek P, Stepień E, et al. Fibrin clot properties are altered in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Beneficial effects of simvastatin treatment. *Thromb. Haemost.* 2009;102(6):1176–1182.
42. Su VY, Chang YS, Hu YW, et al. Carvedilol, Bisoprolol, and Metoprolol Use in Patients With Coexistent Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(5):e2427.
43. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, et al. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest*. 1998;113(3):576–583.
44. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010;55(13):1318–1327.
45. Vujic T, Nagorni O, Maric G, et al. Metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease: frequency and relationship with systemic inflammation. *Hippokratia*. 2016;20(2):110–114.