

М. М. Островський, П. Р. Герич
ДО ПИТАННЯ ПОЛІМОРБІДНОСТІ ТА КОМОРБІДНОСТІ
У ХВОРИХ НА ХОЗЛ

Івано-Франківський національний медичний університет

Відповідно до сучасних уявлень ХОЗЛ — це хронічне запальне захворювання бронхолегеневого апарату з переважним ураженням периферичних відділів респіраторної системи і розвитком емфіземи, що проявляється незворотною (або не повністю зворотною) бронхіальною обструкцією, має прогресуючий характер із розвитком легеневої недостатності і хронічного легеневого серця [18, 34]. Основними клінічними синдромами ХОЗЛ є бронхіальна обструкція, емфізема легень, мукоциліарна недостатність і загальна інтоксикація [12]. В приведеному визначенні основну увагу зосереджено на бронхопультмональних проявах ХОЗЛ. В той же час в останні роки все ширше обговорюються екстрапультмональні ефекти ХОЗЛ, які обтяжують перебіг захворювання у окремих хворих, і є важливою частиною “причинного патогенетичного кола”, їх необхідно завжди враховувати в клінічному веденні хворих [19, 29, 30, 47].

Визнання наявності екстрапультмональних проявів ХОЗЛ є клінічно важливим і може привести до кращого розуміння розвитку захворювання. При цьому на різних стадіях ХОЗЛ вірогідність виникнення системних реакцій різна і наростає частота їх поєданого перебігу з прогресуванням хвороби. Показано, що розвиток позалегенових ефектів ХОЗЛ має важливе клінічне і прогностичне значення [3].

Е. І. Шмелев робить висновок, що недооцінка системних ефектів — одна із причин, яка визначає невдачі в контролюванні перебігу ХОЗЛ [26]. Сама суть ХОЗЛ з її хронічним перебігом, кумуляцією тривалодіючих факторів ризику і довготривалим прийомом медикаментозних засобів програмує виникнення і існування інших захворювань, які можуть значно погіршувати його перебіг. В той же час, основні прояви прогресування ХОЗЛ, які мають на певних етапах і фазах хвороби різний прояв і різну значущість, є в свою чергу факторами ризику виникнення і поглиблення супутніх хронічних захворювань (мікози, туберкульоз). Недостатня увага супутнім захворюванням, а інколи і неадекватна оцінка їх впливу на основні прояви ХОЗЛ, є причиною діагностичних і лікувальних помилок [1, 21–23, 35].

Наведені визначення вказують на одночасне існування і присутність у хворих на ХОЗЛ як системних проявів (системних ефектів, системних реакцій, системних наслідків), так і власне супутніх захворювань. Між ними існує істотна різниця, яка витікає з самої їх суті. На даний час ХОЗЛ розглядається як хронічне, дифузне, неалергічне, персистуюче запалення бронхів, паренхіми легень та судин з системними наслідками [34]. Причинами виникнення системних реакцій у хворих на ХОЗЛ є запальна

активність клітин легеневої тканини на ґрунті хронічного системного запалення, активація нейтрофілів/лімфоцитів, збільшення рівня цитокінів і „гострофазних” протеїнів у плазмі хворих, перфузійно-вентиляційна гіпоксемія, циркуляторна і тканинна гіпоксія, порушення автономного контролю нервової системи над регуляцією циркадного ритму лептину, а також тютюнопаління, промислові полютанти, терапія системними стероїдами і генетичні фактори [19, 20, 28, 42]. Системні прояви можуть бути зумовлені також хронічною інфекцією, сенсibiliзацією, змінами газового складу крові, порушеннями мікроциркуляції, наявністю оксидантного стресу, постійною дією факторів ризику виникнення захворювання та ін. [1, 9, 22]. Персистування запальної реакції в дихальних шляхах, часті епізоди загострень є причиною прогресування захворювання. Передбачається, що посилення локального запалення в бронхах, легеневій паренхімі і судинах веде до системної дії медіаторів і маркерів запального процесу, сприяє прогресуванню і розвитку ХОЗЛ, атеросклерозу, кардіоваскулярних ефектів і іншої патології у даних пацієнтів [2, 40]. Ґрунтовно вивчені механізми запалення при ХОЗЛ і серцево-судинних захворюваннях здатні пояснити етіологічний зв'язок між цими патологічними станами [2, 4, 5, 10, 35, 43].

Біомаркерами системного запалення при ХОЗЛ є С-реактивний білок, фібриноген, нейтрофіли периферійної крові, прозапальні цитокіни ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF- α , хемокіни ІЛ-8 і ін. [46]. При ХОЗЛ характерним є підвищення рівня маркерів запалення не тільки „на території легень і бронхів”, але і в периферійній крові, що свідчить про наявність системної запальної реакції або системного запалення [7, 9, 24, 25, 30, 45].

Давно відомо, що класичний хворий на ХОЗЛ — це, як правило, пацієнт з дряблими м'язами і багатьма супутніми захворюваннями серцево-судинної системи: гіпертонічною хворобою (приблизно 20 %), аритміями (приблизно 20 %), депресивними настроями, частими головними болями, порушенням сну внаслідок гіпоксичної енцефалопатії [11].

Сучасними дослідженнями доказано, і при цьому виявлено, що у таких хворих спостерігаються ряд ендокринних дисфункцій, ремоделювання кісткової тканини, розлади периферичного кровообігу [15, 16, 17, 19]. Чому це відбувається? На думку Ю. М. Мостового (2008), у хворих на ХОЗЛ, яке розпочалося ще в молодому (до 30 років), або першому зрілому віці (31–45 років) імунологічне запалення прогресує, уражаючи не тільки легені, але і інші органи. При цьому запалення довго, десятиліттями, якщо і лікується, то лише по необхідності і переважно тільки симптоматично. А за цей час в організмі хворої людини виникає ряд патологічних процесів, які поглиблюють один одного. Імунологічне запалення, яке

розпочалося в бронхолегеневій системі, веде до хронічної гіпоксії тканин, яка наростає на протязі тривалого часу. В результаті цього в постійно напруженому режимі функціонує серцево-судинна, ендокринна, нейрогуморальна і інші системи організму [4, 5, 8].

В якості потенційних системних проявів ХОЗЛ розглядаються ряд патологічних станів, найбільш вивченими із яких є: метаболічні порушення (ожиріння або кахексія з втратою жирової маси), м'язово-скелетні порушення (дисфункція скелетних м'язів, остеопороз), депресія, анемія хронічного хворого (АХХ), зміни функції ендокринної системи (ЦД, гіпотиреоз, порушення тиреоїдного та глюкокортикоїдного балансу), синдром системної запальної відповіді і кардіоваскулярні ефекти (підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань), серед яких чільне місце займають ушкодження ендотелію з розвитком ендотеліальної дисфункції, формування хронічного легеневого серця, атеросклероз з формуванням ІХС, АГ [5, 8, 9, 30, 40].

В даній роботі поліморбідність визначалась нами як наявність одного або більше захворювань, крім ХОЗЛ, які патогенетично не пов'язані з ХОЗЛ. Поліморбідність є однією із особливостей сучасної клініки внутрішніх хвороб, а ІХС, АГ і ХОЗЛ вважаються найбільш поширеними захворюваннями дорослого населення розвинутих країн. В ряді робіт показано, що саме захворювання дихальної системи не є причиною смерті у хворих на ХОЗЛ, а летальність зумовлена переважно захворюваннями серцево-судинної системи (інфаркт міокарду (ІМ), хронічне легеневе серце, ІХС та хронічна серцева недостатність) і раком легень [2, 8, 37, 44].

В останні роки підвищується значення коморбідності як прогностичного маркера при ХОЗЛ, який визначає загальну смертність пацієнтів. На жаль, не існує загальноприйнятого визначення коморбідності. Традиційно коморбідними (лат. со — разом, morbus — хвороба) називали захворювання, які існують поряд з основним процесом. Разом із тим є немало прикладів, коли дане визначення значно модифікується. Раніше більшість авторів під коморбідністю розуміли відсутність патогенетичного зв'язку між захворюваннями, в той же час як в сучасних визначеннях коморбідність передбачає наявність синдромів або захворювань, патогенетично пов'язаних і співпадаючих по часу [8]. При ХОЗЛ розбіжність в визначенні має принципове значення, тому що ряд існуючих захворювань (кардіоваскулярна патологія, рак легень, остеопороз, туберкульоз, бронхіальна астма) можуть бути як наслідок хронічного системного запального процесу, так і самостійного природнього перебігу, не зв'язаного з основним захворюванням [23, 27].

К. М. Амосова і ін. (2008) відзначають збільшення кількості хворих з поєднанням ІХС та ХОЗЛ. Відомо, що обидва захворювання мають спільні фактори ризику: активне та пасивне паління, літній вік, чоловіча стать, ожиріння [2, 8, 35]. Одночасна наявність ХОЗЛ і ІХС призводить до синдрому „взаємного обтяження“, який призводить до більш ранньої інвалідації та смерті хворих [10, 35]. Так, серед хворих з такою поєднаною патологією обмежено працездатним є 40-45 % і повністю працездатними — 8-10 % пацієнтів [4, 5, 8]. В межах даного

визначення такі захворювання як ІХС, АГ, ЦД, АХХ кваліфікувались як коморбідні стани при ХОЗЛ, а сама коморбідність визначалась як наявність одного або більше захворювань (ефектів, проявів), які патогенетично обумовлені ХОЗЛ [8]. При цьому нами виключались стани, які були частиною клінічної картини ХОЗЛ (респіраторна інфекція при загостренні ХОЗЛ, наявність легеневої недостатності, серцева недостатність на ґрунті вродженої або іншої патології, вірус-індуковані захворювання та ін.). Стверджувати, що супутня патологія, яка нами виявлена, є проявом системного запального процесу у хворих на ХОЗЛ, неможливо із-за відсутності комплексних досліджень системного запалення.

Метою роботи стало вивчення частоти поліморбідних і коморбідних станів у хворих на ХОЗЛ та виявлення загальних закономірностей їх виникнення у цієї категорії хворих.

Матеріал і методи дослідження

Нами проведено динамічне спостереження на протязі 5 років за хворими на ХОЗЛ, в ході якого ми виділили групу пацієнтів з супутніми захворюваннями і несприятливими наслідками. В дослідження було включено 228 пацієнтів із загостренням ХОЗЛ II і III ст., які були на стаціонарному лікуванні в алергологічному відділенні обласної клінічної лікарні, діагностичному відділенні фтизіопульмонологічного центру та на динамічному спостереженні в поліклініках міста. Хворі були в віці від 39 до 77 років (середній вік склав $59,0 \pm 14,3$ роки). Серед пацієнтів було 208 (91,22 %) чоловіків і 20 (8,78 %) жінок.

Групу порівняння склали 60 хворих на ХОЗЛ без системних наслідків і наявних ознак супутньої патології.

В дослідження були включені хворі з загостренням ХОЗЛ, які відповідали наступним критеріям: госпіталізація в стаціонар по причині загострення ХОЗЛ; вік >40 років; $ОФВ_1 < 60$ % від належного і $ОФВ_1/ФЖЄЛ < 70$ %; приріст $ОФВ_1$ після інгаляції β_2 -агоністом короткої дії менше 12 % (<200 мл) у порівнянні з вихідним значенням. У фазі нестійкої і стійкої ремісії ці хворі спостерігалися під час диспансерного спостереження.

Діагноз ХОЗЛ був верифікований за стадіями захворювання відповідно до наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 року „Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Пульмонологія“ та положеннями, сформульованими в документі GOLD [34].

У всіх пацієнтів вивчені розвиток хвороби, особливості перебігу захворювання та стан основних функціональних систем. Дослідження проведені за згодою етичного відділу Івано-Франківського національного медичного університету. Діагноз системних проявів або супутньої патології був верифікований на попередніх етапах лікування і обстеження. В окремих хворих проводилися додаткові спеціальні методи дослідження. Крім того, всім пацієнтам проводили загальноклінічне і лабораторно-інструментальне обстеження, яке включало загальний аналіз крові, ЕКГ, ЕхоКС, визначення ІМТ, дослідження функції зовнішнього дихання, пульсоксиметрію. Насичення гемоглобіну киснем в артеріальній крові (SaO_2 , %) вимірювалось при допомозі пульсокси-

метра UTAS UM300 PATIENT MONITOR (Україна). Рентгенографія органів грудної порожнини проводилась на апараті Clinomat Italray (Італія). Вивчення ФЗД з характеристикою показників (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), індекс Тіфно (ОФВ₁/ФЖЄЛ) здійснювалось на апараті "СПІРОКОМ" (Україна). Зворотність бронхообструкції оцінювали за допомогою фармакологічної проби із 400 мг сальбутамолу. Неінвазивну оцінку гемодинаміки легень проводили за допомогою доплероєхокардіографії на апараті Siemens Acuson Antares (Німеччина).

Для визначення рівня статистичної значимості (P) зміни від вихідного рівня та кореляції між показниками використовували комп'ютерну програму "Statistica for Microsoft".

Результати та їх обговорення

За результатами обстеження кардіоваскулярні системні реакції або супутні захворювання серцево-судинної системи були найбільш поширеними серед обстежуваних пацієнтів. АГ нами виявлена у 137 (60,1 %) хворих на ХОЗЛ (табл. 1) і була у 48 (35 %) пацієнтів з перебігом середньої тяжкості ХОЗЛ і у 89 (65 %) хворих на ХОЗЛ з тяжким перебігом. У більшості пацієнтів АГ була нетяжкою і відповідала I ступеню по рівню артеріального тиску. АГ у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД спостерігалась частіше і протікала тяжче, ніж в групі ХОЗЛ без ЦД. Наявність АГ встановлювали на основі трьохкратної реєстрації підвищення АТ >140/90 мм рт.ст. при вимірюванні артеріального тиску по методу Н. С. Короткова або при прийомі пацієнтом гіпотензивних препаратів, які були призначені раніше.

Експериментальні і клінічні дослідження показують, що у хворих на ХОЗЛ підвищення АТ активізує синтез ендотелієм цитокінів, молекул адгезії і стимулює запалення. При гіпертонічній хворобі II-III ст. виявлено підвищення рівня ІЛ-1 β , ІЛ-8 і ФНП α в залежності від стадії захворювання [39, 42, 43, 45]. Наявність ХОЗЛ та I ст. АГ веде до максимального підвищення прозапальних цитокінів у крові [40]. Автори роблять висновок, що поєднання даних захворювань робить цю проблему актуальною.

Аналіз дослідження поширеності ІХС при ХОЗЛ у вітчизняній літературі практично відсутній. У наш час відзначають збільшення кількості хворих з поєднанням ІХС та ХОЗЛ [8, 41, 44]. Відомо, що обидва захворювання мають спільні фактори ризику: активне та пасивне паління, літній вік, чоловіча стать, ожиріння [4, 7, 39]. На сьогодні зустрічаються окремі, розрізнені відомості, які допускають, що ІХС може бути предиктором прогресування ХОЗЛ чи чинником, що обтяжує перебіг бронхообструктивного синдрому [2, 8, 32]. Особливості клініки ХОЗЛ у поєднанні з ІХС може приводити до ситуації, коли хворий отримує фактично посиндромне лікування, що значно знижує його ефективність [16]. Серед обстежених нами пацієнтів перенесений ІМ встановлено у 14 (6,1 %) випадків, стенокардію — в 44 (19,3 %) пацієнтів і серцеву недостатність — у 45 (19,7 %) хворих. Операцію стентування виконано 3 (1,3 %) пацієнтам.

Таблиця 1

Поліморбідність та коморбідність при II та III стадіях ХОЗЛ

Супутня патологія та системні прояви	Хворі на ХОЗЛ (n=228)
Артеріальна гіпертензія	137 (60,1 %)
Стенокардія	44 (19,3 %)
Перенесений інфаркт міокарда	14 (6,1 %)
Стентування	3 (1,3 %)
Кардіосклероз	27 (11,5 %)
Серцева недостатність	45 (19,7 %)
Порушення ритму/миготлива аритмія	34 (14,9 %)
Патологія опорно-рухового апарату	27 (11,8 %)
Патологія щитовидної залози	16 (7 %)
Цукровий діабет	29 (12,7 %)
Ожиріння	13 (5,7 %)
Церебро-васкулярна патологія	32 (14 %)
Латентні периферійні нейропатії	27 (11,8 %)
Анемія	53 (23,2 %)
Поліцитемія	22 (9,7 %)
Захворювання гепатобіліарної системи	36 (15,8 %)
Виразкова хвороба шлунку та 12-палої кишки	3 (1,3 %)
ГЕРХ	30 (13,2 %)
Зниження ІМТ	57 (25 %)
Остеопенія і остеопороз	82 (36 %)
Депресія	52 (22,8 %)
Синдром сонного апное	17 (7,5 %)

За даними D. McAllister (2007), в 63 % випадків (n = 29) лікарі Шотландії діагностували стенокардію у пацієнтів у період загострення ХОЗЛ, оскільки у них відмічались болі в грудній клітці з іррадіацією в ліву руку. Крім того, у 42 % (n = 27) із них були виявлені ішемічні зміни на ЕКГ, характерні для ІМ і тільки у 8 % пацієнтів визначався підвищений рівень тропонінів. Автор робить висновок, що під час загострення ХОЗЛ пацієнти схильні до дії стресових факторів, таких, як гіпоксія, ацидоз, системне запалення і оксидантний стрес. Ці патофізіологічні процеси можуть підвищувати ризик розвитку гострих серцево-судинних розладів під час загострення ХОЗЛ. Дана гіпотеза раніше не вивчалась. Причиною частоті асоціації ХОЗЛ і серцево-судинних захворювань може бути загальний фактор — паління, а також прийом деяких медикаментозних препаратів, які підвищують симпатичну активність нервової системи [11, 14].

Відомо, що одним із факторів ризику розвитку ІХС є також надмірна маса тіла [27]. В табл. 2 наведено розподіл обстежених пацієнтів на ХОЗЛ в залежності від статі, віку і ІМТ. В групі обстежених переважали особи з ІМТ менше 25 кг/м², що відображає тенденцію до зниження маси тіла у пацієнтів з даною патологією в рамках системних ефектів ХОЗЛ. Необхідно відмітити, що у пацієнтів з ІМТ 25 кг/м² ІМ виявлявся в 11,8 % випадків, при ІМТ — 25 кг/м² і більше — в 20 %, а при ІМТ — 20-24 кг/м² — в 9,8 %. Отримані дані свідчать про те, що у пацієнтів на ХОЗЛ не тільки підвищення, але і зниження маси тіла є фактором ризику ІХС.

Достатньо часто виявляють також ураження шлунково-кишкового тракту. Так, за даними Н. А. Кароли,

Таблиця 2

**Результати визначення груп (за Раньоном)
нетуберкульозних мікобактерій після первинної
ідентифікації**

Показники	Кількість хворих	ІМТ < 25, %, (абс)	25 < ІМТ > 30, %, (абс.)	ІМТ > 30, %, (абс.)
Чоловіки (всього)	208	56,3 % (117)	26,9 % (56)	16,8 % (35)
40-59 років	121	53,7 % (65)	26,4 % (32)	19,9 % (24)
60 років і старші	67	56,7 % (38)	31,3 % (21)	12 % (8)
Жінки (всього)	20	50 % (10)	20 % (4)	30 % (6)
40-59 років	17	41,2 % (7)	23,5 % (4)	35,3 % (6)
60 років і старше	3	100 % (3)	-	-

таку патологію автори виявляли у 24,8 % пацієнтів. За нашими результатами дослідження виразкова хвороба шлунку зустрічалась у 3 (1,3 %) пацієнтів, гастроєзофагорефлюксна хвороба — у 30 (13,2 %) хворих, а захворювання гепатобілярної системи зустрічались у 36 (15,8 %) хворих.

Серед системних реакцій у хворих на ХОЗЛ відзначаються значні зміни в функції ендокринної системи. За результатами наших досліджень, ендокринні захворювання спостерігали у 25 % випадків; ЦД у — 29 (12,7 %) пацієнтів та патологія щитовидної залози — у 16 (7 %) хворих.

Так, за даними Л. Д. Тодоріко (2008), у хворих на ХОЗЛ старших вікових груп відмічені зміни в концентрації гормону росту, гормонів щитовидної залози, анаболічних гормонів, тестостерону і лептину [17]. Вивчаючи андрогенний статус, М. van Vliet et al. виявили, що рівень тестостерону знижений більш, ніж у 50 % хворих на ХОЗЛ [45].

У зв'язку із змінами в ендокринній системі і можливістю розвитку метаболічного синдрому, у хворих на ХОЗЛ поширений ЦД [46]. За даними дослідників, ЦД — поширене захворювання, яке, як правило, маніфестує в віці >40 років. На основі бази епідеміологічного дослідження Nurses Health Study показали, що у хворих на ХОЗЛ відносний ризик розвитку ЦД підвищений в 1,8 рази [41]. В основі проявів ЦД лежать мікро- і макроангіопатії, в результаті яких виникають діабетичні нефропатії, ретинопатії, нейропатії, синдром діабетичної стопи, прогресує ІХС. Сьогодні виділяють як особливу патологію і діабетичне серце, розвиток якого пов'язаний не тільки з прискореним розвитком атеросклерозу і зниженням енергетичного забезпечення міокарду, але і мікроангіопатією. Разом із тим, дані літератури свідчать про недостатнє вивчення проблеми взаємного впливу ХОЗЛ і ЦД. За результатами наших досліджень ЦД виявлено у 29 (12,7 %) пацієнтів із них у 3 (1,3 %) хворих ЦД виявлено вперше на час чергового загострення ХОЗЛ.

Ожиріння спостерігалось переважно у хворих з ЦД. ІМТ у таких хворих склав $(32,9 \pm 1,2)$ кг/м². У хворих із супутнім ЦД частіше відмічались прояви ІХС і інші коморбідні стани.

Результати дослідження рандомізованої вибірки хворих на ХОЗЛ II і III ст. засвідчив, що анемічний синдром спостерігався у 23,2 % випадків [32]. Серед хворих на анемію переважали чоловіки — 36 (68 %) осіб, жінки склали 32 % [17]. Анемія з тяжким перебігом (Hb. <70 г/л) діагностована у 7 (13,2 %) пацієнтів, середнього ступеня тяжкості (Hb від 70 до 91 г/л) у 24 (45,2 %) хворих і легкого ступеня тяжкості (Hb. 92 і >) — у 22 (41,5 %) хворих. Хворі з анемією відрізнялися від решти хворих на ХОЗЛ більш вираженою задишкою (від 2,8 до 2,6 балів по шкалі MRC), ($p < 0,05$) і більш низькими показниками дистанції ходьби в 6-хвилинному тесті (від 265 до 325 метрів; $p < 0,001$). Встановлено, що частота і ступінь тяжкості анемії не залежали від стадії захворювання, характеру запального процесу та статі.

За даними Л. Д. Тодоріко (2008) у пацієнтів літнього та старечого віку анемію виявили у 55,1 % хворих на ХОЗЛ [32]. За даними автора, важливим предиктором розвитку анемії у пацієнтів на ХОЗЛ старших вікових груп є порушення тиреоїдного та глюкокортикоїдного балансу і супроводжується біохімічними ознаками транзитного гіпотиреоїдизму.

Значення помірної анемії у хворих з респіраторною патологією часто недооцінюється, але саме вона нерідко стає причиною незадовільної якості життя пацієнтів і проявляється у вигляді швидкої втомлюваності, дратівливості, порушення сну, депресії, супроводжується частими загостреннями і прогресуванням ХОЗЛ [13].

В дослідженні М. John et al. [36], що включало 101 хворого на ХОЗЛ (середній ОФВ₁ — 37,2 %), анемія була виявлена у 13 % хворих, а за даними А. Chambellan et al. — у 21 % хворих на ХОЗЛ [31]. Супутня анемія, що зростає, розглядається авторами, як фактор ризику зі зростаючою смертністю. По своїй природі анемія у хворих на ХОЗЛ відноситься до АХХ, оскільки основною її причиною є системне запалення [2]. Т. Similowski et al. [43] стверджують, що сироваткові цитокіни (ІЛ-1, ТНФ- α) і хемокіни (ІЛ-8) можуть порушувати основні етапи гемопоезу. Можливими механізмами анемії при ХОЗЛ є: скорочення часу життя еритроцитів, порушення мобілізації і утилізації заліза, порушення відповіді кісткового мозку на еритропоетин.

Про важливу роль системного запалення в розвитку анемії при ХОЗЛ свідчать дослідження, які проведені М. John et al. [37]. В наведеній роботі рівні С-реактивного білку і ІЛ-6 у хворих на ХОЗЛ були значно вищими, ніж у контрольній групі. Крім цього, рівень С-реактивного білку був суттєво підвищений у хворих на ХОЗЛ з анемією в порівнянні з хворими на ХОЗЛ без анемії. Цікавою знахідкою був факт, що сироватковий рівень еритропоетину у хворих з анемією в 3 рази перевищував значення еритропоетину у хворих без анемії. Була виявлена зворотня кореляція між рівнями гемоглобіну і еритропоетину, тобто наяву характерна риса анемії хронічних захворювань. В даній роботі не був виявлений взаємозв'язок між анемією і масою тіла хворих, що може говорити про те, що механізми розвитку анемії при ХОЗЛ незалежні від факторів харчування. Крім запалення свій вклад в розвиток анемії у хворих на ХОЗЛ можуть вносити інші супутні захворювання (ерозії і виразки шлунку), паління, прийом деяких лікарських препаратів, зокрема теофілін може

знижувати проліферацію еритроцитів [43]. Пацієнти на ХОЗЛ із низьким рівнем гемоглобіну мають гірший прогноз, ніж ті, які мають нормальний рівень гемоглобіну. АХХ виникає через 2-4 тижні і пізніше від початку захворювання, відрізняється впертим перебігом, залежить від тяжкості процесу. АХХ проявляється швидкою стомлюваністю, рідше — респіраторними і кардіальними розладами, зниженням когнітивних здатностей. У геронтологічних хворих АХХ може бути провідною ознакою захворювання, яке протікає з нечіткою клінікою, розвивається при більш високих рівнях гемоглобіну.

Гематологічна картина АХХ: нормохромна (в 1/3 випадків — гіпохромна), нормоцитарна; лейкопенія і тромбоцитопенія не характерні; рівні ретикулоцитів, сироваткового заліза і загальна залізозв'язуюча здатність сироватки знижена або нормальна, збільшення феритину. Цитологічна картина кісткового мозку не змінена.

Рівень сироваткового заліза дозволяє диференціювати залізодефіцитну анемію (ЗДА) від АХХ. Показники феритину при ЗДА знижені (12–15 нг/мл), а при АХХ підвищені (більше 50 нг/мл). Крім того, визнається, що у хворих на АХХ концентрація феритину не завжди точно відображає величину кістковомозкових запасів заліза, оскільки феритин є „гострофазним” показником [13]. Об'єктивним диференціальним критерієм в такому випадку є визначення кількості кістковомозкових сидеробластів, яка дозволяє верифікувати діагноз ЗДА.

Критерії АХХ: ознаки хронічного запального або неопластичного процесу, нормохромна анемія (рідше гіпохромна) зі зниженим рівнем ретикулоцитів, сироваткового заліза; підвищення вмісту феритину в сироватці; відсутність ефекту феротерапії. Короткочасна феротерапія може бути використана як тест на визначення характеру анемії. При ЗДА вона приводить до підвищення рівня гемоглобіну на 25–30 г/л, при анемії інших видів — тільки до незначного підвищення.

Підсумовуючи результати досліджень можемо стверджувати, що в середньому у пацієнтів на ХОЗЛ II і III ст. в сукупності з системними ефектами нами було виявлено ($3,49 \pm 0,22$) хронічних захворювання (включаючи захворювання легень).

Заключення

При хронічному перебігу захворювань особливо складними є синтропії захворювань, які мають спільні чи близькі етіологічні і/чи патогенетичні чинники. Зокрема, актуальними та маловивченими є інтерферуючі синтропії, при яких захворювання, що виникло на фоні попереднього, обтяжує його перебіг (коморбідні стани). Системні прояви і супутні захворювання є важливою складовою частиною ХОЗЛ.

За рекомендацією Ю. І. Феценко (2005), в клінічному діагнозі ХОЗЛ, у відповідності до чотирьохстадійної класифікації, яка включає оцінку симптомів, показники ОФВ₁/ФЖЕЛ в ремісії або загостренні, слід відображати наявність супутніх захворювань або системних ефектів. Своєчасна діагностика і вибір раціональної терапії, розкриття клітинно-молекулярних механізмів запального процесу при ХОЗЛ, застосування сучасних імуномодельючих препаратів значно може покращити результати лікування.

Несвоєчасне розпізнавання поєднаної патології у хворих на ХОЗЛ, відсутність повноцінного імунологічного обстеження супроводжується торпідним його перебігом, веде до хронізації запального процесу і поглиблення обструктивних змін в бронхоальвеолярному комплексі.

Отримані результати дослідження свідчать про важливу роль і поширеність поліморбідних і коморбідних станів у хворих на ХОЗЛ. Своєчасна діагностика поєднаної патології, врахування обтяжливого характеру в перебігу ХОЗЛ може бути базисом для розробки диференціальних, патогенетично обґрунтованих програм лікування хворих з мікст-патологією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание [Текст] / С. Н. Авдеев // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С. 104–116.
2. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации [Текст] / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Пульмонология. — 2008. — № 1. — С. 3–13.
3. Аксенова, Т. А. Продукция некоторых цитокинов сыворотки крови у больных гипертонической болезнью в сочетании с ранними стадиями хронического обострения болезни легких [Текст] / Т. А. Аксенова, Ю. В. Пархоменко, В. В. Горбунов // Клиническая медицина. — 2008. — № 11. — С. 35–37.
4. Амосова, К. М. Влияние сопутствующего обструктивного заболевания легень на сывороточный уровень маркеров иммунного воспаления у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца [Текст] / К. М. Амосова, Т. І. Гавриленко, О. М. Січінава, О. М. Корніліна // Серце і судини. — 2007. — № 4. — С. 98–103.
5. Амосова, К. М. Ишемическая болезнь сердца у хронически обструктивных заболеваний легень: деякі особливості клініки та морфо-функціонального стану міокарду за даними ретроспективного аналізу [Текст] / К. М. Амосова, Л. Ф. Конопльова, Д. Ш. Січінава, І. В. Кричинська // Укр. пульмон. журн. — 2008. — № 1. — С. 9–12.
6. Дедов, И. И. Диабетическое сердце: Causa Magna [Текст] / И. И. Дедов, А. А. Александров // Сердце. — 2004. — № 3 (1). — С. 5–8.
7. Кілесса, В. В. Особливості патогенезу, клініки та лікування сполученого перебігу неспецифічних захворювань легень і ішемічної хвороби серця [Текст] : автореф. дис. ... д-ра.мед.наук: 14.01.27 / Кілесса Володимир Володимирович ; Кримський республіканський НДІ фізичних методів лікування та медичної кліматології ім. І.М.Сеченова. — Ялта, 2005. — 40 с.
8. Кароли, Н. А. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Н. А. Кароли, Е. Е. Орлова, А. В. Маркова, А. П. Ребров // Тер. архив. — 2008. — № 3. — С. 20–23.
9. Козлова, Л. И. Хроническая обструктивная болезнь легких у больных ишемической болезнью сердца: 15-летнее наблюдение [Текст] / Л. И. Козлова, Р. В. Бузунов, А. Г. Чучалин // Тер. архив. — 2001. — № 3. — С. 27–32.
10. Лутай, М. І. Маркери імунного запалення у хворих на стабільну стенокардію [Текст] / М. І. Лутай, Т. І. Гавриленко, О. М. Корніліна // Одеський медичний журнал. — 2001. — № 3. — С. 73–75.
11. Мостовой, Ю. М. ХОЗЛ: приглашение к дискуссии [Текст] / Ю. М. Мостовой // Новости медицины и фармации. — 2008. — № 19 (261). — С. 6–8.
12. Обструктивные заболевания легких: образовательная программа для врачей [Текст] / Ю. И. Феценко, Л. А. Яшина, А. М. Полянская, А. Н. Туманов. — Киев. — 2004. — 287 с.
13. Петухова, В. И. Сывороточный ферритин в диагностике железодефицитных состояний [Текст] / В. И. Петухова, Е. Я. Быкова, Д. К. Бондарев // Гематология и трансфузиология. — 2003. — № 2. — С. 36–41.
14. Титова, Е. А. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у больных сахарным диабетом [Текст] / Е. А. Титова, А. И. Алгазин, Т. А. Корнилова // Пульмонология. — 2008. — № 5. — С. 60–65.
15. Титова, Е. А. Изменение показателей функции внешнего дыхания под влиянием беротека и гистамина у больных сахарным диабетом [Текст] / Е. А. Титова, Л. Г. Дуков, Н. В. Леонова, Л. А. Титова, В. В. Тимофеев, Л. В. Гранитова // Тер. архив. — 2008. — № 3. — С. 66–69.

16. Тодоріко, Л. Д. Стан системи гемостазу у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень літнього та старечого віку залежно від функціональної активності цитоподібної залози [Текст] / Л. Д. Тодоріко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2008. — № 1. — С. 124–126.
17. Тодоріко, Л. Д. Роль функціонального стану цитоподібної залози, тиреотропної функції гіпофіза та кортизолу в розвитку анемічного синдрому при хронічних обструктивних захворюваннях легень у хворих літнього та старечого віку [Текст] / Л. Д. Тодоріко // Галицький лікарський вісник. — 2008. — Т. 15, № 2. — С. 71–74.
18. Фещенко, Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких: проблемные вопросы [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. — 2005. — №1(47). — С. 21–23.
19. Фещенко, Ю. И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонол. журн. — 2002. — № 1. — С. 5–10.
20. Цветкова, О. А. Состояние системы провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / О. А. Цветкова, О. О. Воронкова // Пульмонология. — 2005. — № 3. — С. 96–100.
21. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / А. Г. Чучалин // Пульмонология. — 2008. — № 2. — С. 5–14.
22. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / А. Г. Чучалин // Тер. архив. — 2008. — № 8. — С. 45–48.
23. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / А. Г. Чучалин // Здоров'я України. — 2008. — №15–16. — С.1–7.
24. Шахнович, Р. М. Маркеры воспаления и острый коронарный синдром [Текст] / Р. М. Шахнович // Кардиология СНГ. — 2005. — Т. 3. — С. 58–66.
25. Швед, М. І. Цитокиновий статус у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні із хронічними обструктивними захворюваннями легень [Текст] / М. І. Швед, О. П. Мазур // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2008. — № 1. — С. 84–86.
26. Шмелев, Е. И. Различия в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Е. И. Шмелев // Consilium Medicum. — 2002. — № 4 (9). — С. 492–496.
27. Шмелев, Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания [Текст] / Е. И. Шмелев // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С. 5–9.
28. Шмелев, Е. И. Ингаляционные кортикостероиды при стабильной хронической обструктивной болезни легких: эволюция взглядов [Текст] / Е. И. Шмелев // Пульмонология. — 2008. — № 5. — С. 108–110.
29. Andreassen, H. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective [Text] / H. Andreassen, J. Vestbo // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 22(46_suppl) / — P. 2s-4s.
30. Agusti, A. G. N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. G. N. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 21. — P. 347–360.
31. Cambellan, A. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy [Text] / A. Cambellan, E. Chilies, T. Similowski // Chest. — 2005. — Vol. 128. — P. 1201–1208.
32. Gan, W. Q. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis [Text] / W. Q. Gan, S. F. Man, A. Senthilselvan // Thorax. — 2004. — Vol. 59. — P. 574–580.
33. Global initial five for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, NHLB, WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood institute; Update of the Management Sections, Global website www.goldcopd.com. Date update: 1 July 2003.
34. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2006.
35. Huiart, L. Cardiovascular Cordially, and mortality in COPD [Text] / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // Chest. — 2005. — Vol. 128. — P. 2640–2646.
36. Huiart, L. Low-dose inhaled corticoidsteroids and the risk of acute myocardial infection in COPD [Text] / L. Huiart, P. Ernst, X. Ranouli, S. Suissa // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 25. — P. 634–639.
37. John, M. Anemia and inflammation in COPD [Text] / M. John, S. Hoernig, W. Dochner // Chest. — 2005. — Vol. 127. — P. 825–829.
38. Lopes, A. D. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections [Text] / A. D. Lopes, K. Shibuya, C. Rao // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 27. — P. 397–412.
39. Malo, O. Systemic inflammation during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / O. Malo, J. Sauleba, X. Burgeuts // Thorax. — 2000. — Vol. 55. — P. 114–0120.
40. Mahler, D. A. Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD: a pilot study [Text] / D. A. Mahler, S. Huang, M. Tabrizi, G. M. Bell // Chest. — 2004. — Vol. 126. — P. 926–934.
41. Pistelli, R. Determinants of prognosis of COPD in the elderly: mucus hypersecretion, infections, cardiovascular comorbidity [Text] / R. Pistelli, P. Lange, D. I. Miller // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 21 (Suppl. 40). — P. 10s–14s.
42. Rana, J. S. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women [Text] / J. S. Rana, M. A. Mittleman, J. Sheikh // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 2478–2484.
43. Similowski, T. The potential impact of anemia disease in COPD [Text] / T. Similowski, A. Agusti, W. Mac Nee, B. Schonhofer // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 27. — P. 390–396.
44. Sin, D. D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor of cardiovascular morbidity and mortality [Text] / D. D. Sin, S. F. P. Man // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2005. — Vol. 2. — P. 8–11.
45. Sin, D. D. Mortality in COPD: role of comorbidities [Text] / D. D. Sin, N. R. Anthonisen, J. B. Soriano, A. G. Agusti // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 2. — P. 1245–1257.
46. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis [Text] / Gan W. Q., Man S. F., Senthilselvan A., Sin D. D. // Thorax. — 2004. — Vol. 59. — P. 574–580.
47. Wouters, E. F. M. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD [Text] / E. F. M. Wouters // Thorax. — 2002. Vol. 57. — P.1067–1070.

ДО ПИТАННЯ ПОЛІМОРБІДНОСТІ ТА КОМОРБІДНОСТІ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ

М. М. Островський, П. Р. Герич

Резюме

Обследовано 228 пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легких (ХОЗЛ) II і III ст. в фазі обострення. Проведен аналіз результатів дослідження на предмет наявності у хворих ХОЗЛ супутніх захворювань і системних ефектів. Установлено, що для хворих ХОЗЛ характерним являється наявність поліморбидності і коморбидності. В середньому, у пацієнтів з ХОЗЛ в сукупності з системними ефектами нами було виявлено (3,49 ± 0,22) хронічних захворювань, включаючи патологію легких. Найбільш частими сочетаннями в теченні ХОЗЛ були артеріальна гіпертензія (59,6%), ішемічна хвороба серця (38,2%), зниження індекса маси тіла (25,4%), сахарний діабет (12,7%). Основними причинами поліморбидності у хворих ХОЗЛ являються хронічне течення, пожилий вік, наявність загальних факторів ризику (куріння, низька фізична активність, стреси, поллютанти зовнішнього середовища).

THE ISSUE OF POLYMORBIDITY AND COMORBIDITY IN PATIENTS WITH COPD

M. M. Ostrovskiy, P. R. Gerych

Summary

228 patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in stages II and III were examined. The analysis in this survey was focused on the presence of comorbid conditions and systemic effects. It was revealed that polymorbidity and comorbidity were typical for this population of patients. In COPD patients along with systemic effects we established the coexistence of (3,49±0,22) chronic conditions, including other lung diseases. The most frequent conditions were arterial hypertension (59,6%), ischemic heart disease (38,2%), low body mass index (25,4%) and diabetes mellitus (12,7%). Chronic course of diseases, age, general risk factors, such as smoking, low physical activity, stress, environmental exposures, were the major causes of comorbidity.