

## О. О. Крахмалова, О. А. Гетман, О. М. Колеснікова, Ю. Є. Харченко, А. Ю. Токарева ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХОЗЛ ТА ІХС У ХВОРИХ З ЧАСТИМИ ТА НЕЧАСТИМИ ЗАГОСТРЕННЯМИ ХОЗЛ

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України»

### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХОЗЛ И ИБС У БОЛЬНЫХ С ЧАСТЫМИ И НЕЧАСТЫМИ ОБОСТРЕНИЯМИ ХОЗЛ

Е. О. Крахмалова, Е. А. Гетман, Е. Н. Колесникова,  
Ю. Е. Харченко, А. Ю. Токарева

Резюме

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Научные исследования последних лет изменили взгляды на ХОЗЛ как патологию исключительно бронхолегочную. Чаще всего при ХОЗЛ также страдает сердечно-сосудистая система. Изучение особенностей течения сочетанных заболеваний, а именно ХОЗЛ и ишемической болезни сердца (ИБС) с позиций определения фенотипа ХОЗЛ, является весьма актуальным. Прежде всего это будет способствовать оптимизации лечебных мероприятий у этих пациентов, улучшению качества их жизни за счет своевременного проведения реабилитационных программ и профилактики.

**Цель работы** — определить клинико-функциональные особенности течения ХОЗЛ и ИБС у больных с частыми и нечастыми обострениями ХОЗЛ.

**Материал и методы.** Обследован 31 больной ХОЗЛ в сочетании с ИБС для выявления того или иного фенотипа ХОЗЛ. Пациенты были распределены на две группы. Первая группа — пациенты с ХОЗЛ и ИБС, у которых был обнаружен фенотип с частыми обострениями ХОЗЛ. Вторая группа — пациенты с ХОЗЛ и ИБС без частых обострений. Всем больным проведено общеклиническое обследование, пульсоксиметрия, определение степени эндотелий-зависимой вазодилатации, рассчитан индекс BODE, определение липидного спектра крови.

**Результаты.** При комплексной оценке ХОЗЛ с учетом симптомов и риска обострений установлено, что 15 больных относились к клинической группе В, 2 больных — к группе С и 14 пациентов — к группе Д. Больных группы А среди обследованных не было. Таким образом, среди больных ХОЗЛ и стабильной ИБС наиболее часто встречались пациенты групп В (низкий риск обострений, много симптомов) и Д (высокий риск обострений и много симптомов). Больные ХОЗЛ с частыми обострениями в большинстве случаев (56,3 %) имели степень тяжести GOLD 3, тогда как с фенотипом ХОЗЛ с нечастыми обострениями степень бронхообструкции была ниже — GOLD 2 в 80 % случаев. ОФВ<sub>1</sub> составил в среднем по группе  $56,7 \pm 2,3$  % от должного. Пациенты, имеющие частые обострения, характеризуются, как правило, большей степенью бронхообструкции. Установлена прямая корреляционная зависимость средней силы между количеством обострений ХОЗЛ и индексом BODE, что свидетельствует о более высоком риске неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этих пациентов. Исследование показало достоверную разницу показателей функции эндотелия в сравниваемых группах. Установлена их корреляция с абсолютным числом обострений, стажем курения, функциональным классом сердечной недостаточности по NYHA и отрицательной динамикой ОФВ<sub>1</sub>.

**Выводы.** Большинство пациентов с сочетанием ХОЗЛ и ИБС имеют фенотип ХОЗЛ с выраженными клиническими проявлениями и частыми обострениями, признаками эндотелиальной дисфункции, высокой степенью одышки по шкале Борга, более высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

**Ключевые слова:** ХОЗЛ, ИБС, коморбидная патология, фенотипы ХОЗЛ.

Укр. пульмонолог. журнал. 2018, № 2, С. 19–24.

Крахмалова Елена Олеговна  
ГУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України»  
Заведующая отделом кардиопульмонологии  
доктор мед. наук, ст. научный сотрудник  
г. Харьков, пр. Л. Малої, 2-А  
Тел. : +38 050 5203832, womanl@bigmir.net

### PECULIARITIES OF COPD AND IHD CO-MORBIDITY IN PATIENTS WITH FREQUENT AND RARE EXACERBATIONS OF COPD

O. O. Krakhmalova, O. A. Getman, O. N. Kolesnikova,  
I. Ye. Kharchenko, A. Yu. Tokarieva

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. Scientific data, generated recently have changed the views on COPD as on solely bronchopulmonary condition. In most COPD cases the cardiovascular system is also affected. The study of comorbid diseases, namely, COPD and ischemic heart disease (IHD) from the position of COPD phenotype is very relevant. First of all, this will help optimize the treatment, improve patient's quality of life by using timely rehabilitation programs and prevention.

**The aim** was to determine the clinical and functional features of COPD and IHD co-morbidity in patients with frequent and infrequent exacerbations of COPD.

**Materials and methods.** 31 patients with COPD and IHD were examined to identify the phenotype of COPD. The patients were divided into two groups. Patients with frequent COPD exacerbations phenotype were allocated to study group A. The patients with rare exacerbations were allocated to study group B. All patients underwent clinical examination and pulse oximetry. The degree of endothelium-dependent vasodilation was determined, BODE index, total blood count and lipid chemistry were taken.

**Results.** In a comprehensive assessment of COPD, taking into account the symptoms and the risk of exacerbations, 0 patients were classified as clinical group A, 15 patients — group B, 2 patients — group C and 14 patients — group D. The most prevalent were groups B and D. Patients with frequent exacerbations COPD phenotype had GOLD III airflow limitation (56,3%), whereas infrequent COPD exacerbations phenotype patients — type GOLD II (80 %). Mean FEV<sub>1</sub> was  $56,7 \pm 2,3$  % predicted. Patients with more exacerbations had more severe bronchial obstruction. A direct correlation between the number of exacerbations of COPD and the BODE index was established, which indicates a higher risk of adverse cardiovascular events in these patients. The study demonstrated a significant difference in the indices of the endothelium function between study groups. Correlation of this parameter with absolute number of exacerbations, smoking history, functional class of heart failure by NYHA and FEV<sub>1</sub> was established.

**Conclusions.** Most patients with COPD and IHD have a COPD phenotype with frequent exacerbations, expressed endothelial dysfunction, severe dyspnea and higher risk of adverse cardiovascular events.

**Key words:** COPD, IHD, co-morbidity, phenotypes of COPD.

Ukr. Pulmonol. J. 2018; 2:19–24.

Elena O. Krakhmalova  
State Institution "National Institute of Therapy named after L. T. Malaya  
NAMS of Ukraine"  
Head of cardiopulmonology department  
Doctor of medicine, Senior research assistant  
Kharkov, L. Maloy Avenue, 2-A  
Tel. : +380505203832, womanl@bigmir.net

© Крахмалова О. О., Гетман О. А., Колеснікова О. М., Харченко Ю. Є.,  
Токарева А. Ю., 2018

[www.search.crossref.org](http://www.search.crossref.org)

DOI: 10.31215/2306-4927-2018-100-2-19-24

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з основних причин захворюваності і смертності в Європі і у всьому світі [25]. Ця хвороба найчастіше спостерігається у віці після 40 років, і, як правило, у цьому ж віці зростає ризик наявності супутньої кардіоваскулярної патології. Ішемічна хвороба серця як супутня патологія при ХОЗЛ зустрічається досить часто. Наукові дослідження останніх років ознаменувалися кардинальними змінами поглядів на ХОЗЛ як патологію виключно бронхолегеневу. В даний час ХОЗЛ розглядають як мультидисциплінарну проблему, в основі якої лежить системне запалення і хронічна гіпоксія, обумовлена анатомо-функціональною неповноцінністю бронхіального дерева і легеневої тканини [11, 13]. Найчастіше при ХОЗЛ у 64 % страждає серцево-судинна система [16].

Можна припустити, що асоціація ХОЗЛ та кардіоваскулярних захворювань пов'язана з загальними факторами ризику (куріння, низький рівень соціально-економічного становища), а також аналогічними патогенетичними механізмами, наприклад такими, як системне запалення [1].

Відповідно до сучасних уявлень про взаємозв'язок ХОЗЛ з кардіоваскулярною патологією, можна зробити висновок про те, що ризик серцево-судинних ускладнень при наявності ХОЗЛ значно вище, ніж без нього. Сучасні дослідники [15, 19] вважають, що ризик серцево-судинних ускладнень ішемічного характеру взаємопов'язаний з частотою ускладнень ХОЗЛ (запалення є однією з причин утворення, розвитку і розриву атеросклеротичної бляшки). На почастішання проявів гострого коронарного синдрому впливає систематичне запалення (було доведено, що рівень білка PARS / CCL18, який виділяється моноцитами / макрофагами і дендритними клітинами і утворюється переважно в легенях), вище у пацієнтів із ХОЗЛ, ніж у тих, що палять та не страждають на дане захворювання; і сироватковий рівень цього ж білка підвищується при гострому коронарному синдромі [12]. Так само автори припускають, що на розвиток серцево-судинної патології впливають фактори оксидативного стресу, гіпоксії, що призводить до гемодинамічного стресу, який відзначається при ХОЗЛ. Було також виявлено, що у пацієнтів з ХОЗЛ відзначається підвищена артеріальна жорсткість в порівнянні з контрольною групою, підбраною за статеву та вікову ознакою [14].

Відомо, що вікова емфізема, збільшення жорсткості артеріальної стінки, кальцифікація судин є ознаками нормального старіння. Встановлено, що ХОЗЛ супроводжується прискореним старінням. Судинне старіння проявляється розвитком ендотеліальної дисфункції та атерогенезу. Таким чином, механізми, що ведуть до прискореного старіння в легенях і в судинній системі, можуть бути розглянуті як патогенетичний взаємозв'язок між ХОЗЛ і васкулярною дисфункцією [5, 6, 7].

Відомо, що серцево-судинна патологія, і зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС), може розвиватися як на тлі вже існуючого ХОЗЛ, так і передувати даному захворюванню. У пацієнтів з уже існуючою ІХС наявність ХОЗЛ, навіть з помірним зниженням показників дихальної функції, збільшує ризик коронарної смерті на 30 % [15].

Встановлено, що показник об'єму форсованого видиху за 1-у секунду ( $ОФВ_1$ ) при поєднаному перебігу ХОЗЛ і ІХС має важливе прогностичне значення: зниження  $ОФВ_1$  на 10 % призводить до збільшення ризику серцево-судинної смертності на 28 % і на 20 % збільшує ризик розвитку нефатальних кардіоваскулярних подій [17, 18]. Що ж сприяє швидкому зниженню даного параметра функції зовнішнього дихання (ФЗД) при ХОЗЛ? Загострення ХОЗЛ. У цей період різко зростають прояви системного запалення (підвищення оксидативного стресу, рівня фібриногену плазми, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) в сироватці крові), що призводить до погіршення перебігу коморбідної патології. Ризик інфаркту міокарда збільшується в 2,27 рази через 5 днів після загострення ХОЗЛ, який вимагав терапії антибіотиком або пероральними глюкокортикостероїдами [22]. За даними ретроспективного спостереження, головною причиною смерті пацієнтів в ранній період загострень ХОЗЛ є серцева недостатність і ТЕЛА [4, 21]. У дослідженнях з вивчення поєднаного перебігу ХОЗЛ і ІХС простежується тісний зв'язок загострень ХОЗЛ і ІХС, що дає право віднести абсолютну більшість пацієнтів з даною коморбідністю в групі ХОЗЛ з частими загостреннями (B і D, GOLD, 2016). З урахуванням того, що розвиток і прогресування ІХС пов'язані із загостреннями ХОЗЛ, фактори ризику ІХС — ожиріння і куріння — одночасно є факторами, що визначають зниження ефективності інгаляційних ГКС (ІКС) при ХОЗЛ [17, 18].

Вивчення особливостей перебігу коморбідних захворювань, а саме — ХОЗЛ та ІХС з позицій визначення фенотипу ХОЗЛ, є дуже актуальним. Насамперед, це сприятиме оптимізації лікувальних заходів у цих пацієнтів, покращанню якості їхнього життя за рахунок своєчасно призначених реабілітаційних програм та профілактики [2].

Сучасний підхід до менеджменту терапевтичних хворих, і в тому числі, пацієнтів із ХОЗЛ та ІХС, можна охарактеризувати аббревіатурою «4П»: персоналізоване, прогностичне, профілактичне та таке, що передбачає активну участь пацієнта. Саме у цьому контексті для виділення клінічних форм ХОЗЛ використовують таке поняття, як «фенотип». Група міжнародних експертів запропонувала визначення фенотипу ХОЗЛ у 2010 р. (Han M.K. et al., 2010) [24].

Необхідно нагадати визначення поняття «фенотип». Фенотип (від грецького слова *phaino* — являю, виявляю) — сукупність всіх ознак і властивостей організму, що сформувалися в процесі його індивідуального розвитку [8]. Фенотип складається в результаті взаємодії спадкових властивостей організму (генотипу) і умов середовища проживання [8].

Для ХОЗЛ поняття «фенотип» є відносно новим, і загальноприйнятого визначення «фенотипу ХОЗЛ» ще немає. Ідентифікація та подальше угруповання ключових елементів синдрому ХОЗЛ в клінічні значущі і корисні підгрупи («фенотип») дозволять проводити більш ефективну терапію у хворих на ХОЗЛ [23].

Відносно недавно групою експертів було запропоновано визначення фенотипу ХОЗЛ: це характерна риса або комбінація таких рис, які описують відмінності між пацієнтами з ХОЗЛ, пов'язані з клінічно значущими

наслідками (симптоми, загострення, відповідь на терапію, швидкість прогресування захворювання або смерть) [10, 20]. В ідеалі індивідууми, включені до одного фенотипу, що демонструють подібні клінічні наслідки, повинні також демонструвати і подібний профіль терапевтичної відповіді внаслідок подібних біологічних або патофізіологічних механізмів. Таким чином, фенотипи ХОЗЛ відображають певні особливості пацієнтів, які можуть бути важливими з точки зору діагностики, лікування і прогнозу захворювання. Перший поділ хворих на ХОЗЛ на фенотипи належить А. Dornhorst, який понад 50 років тому описав два різних підтипу хворих з дихальною недостатністю: хворих з емфіземою, задишкою, без ціанозу, зі зниженою масою тіла і хворих з хронічним бронхітом, ціанозом і набряками, ознаками правощлуночкової серцевої недостатності. Статична легенева гіперінфляція і її зростання під час фізичного навантаження (динамічна) є основними причинами задишки і зниження переносимості фізичних навантажень у хворих на емфізему [10]. Незалежно від проявів бронхіальної обструкції наявність гіперінфляції, ступінь і поширення емфіземи дозволяють охарактеризувати фенотип захворювання, у якого терапією вибору є хірургічна або фармакологічна редукція об'єму легень.

Іншими потенційними фенотипами ХОЗЛ, на які слід звернути увагу, є бульозна хвороба, дефіцит  $\alpha$ -1-антитрипсину, поєднання астми і ХОЗЛ, ранній початок ХОЗЛ, «молоді» хворі на ХОЗЛ (молодше 50 років), ХОЗЛ у жінок, ХОЗЛ із частими загостреннями та ін. [1, 17].

Отже, клінічний фенотип ХОЗЛ являє собою комбінацію таких ознак, які описують відмінності між пацієнтами з ХОЗЛ та пов'язані з клінічно значущими наслідками: симптоми; загострення; відповідь на терапію; швидкість прогресування захворювання; смерть.

Суть виділення фенотипів ХОЗЛ полягає в ідентифікації окремих груп хворих, порівняних за клінічними ознаками, особливостями перебігу захворювання та профілем терапевтичної відповіді, внаслідок аналогічних біологічних або патофізіологічних механізмів.

Останнім часом міжнародні експерти з ХОЗЛ активно обговорюють доцільність використання у клінічній практиці рекомендацій Іспанського товариства пульмонологів та торакальних хірургів, яке пропонує виділяти 5 фенотипів ХОЗЛ, які потребують різного підходу до лікування хворих: з емфіземою і частими загостреннями; з хронічним бронхітом і частими загостреннями; фенотип емфіземи; фенотип хронічного бронхіту; фенотип з частими загостреннями; змішаний фенотип [21].

Фенотип ХОЗЛ з частими загостреннями визначається як ХОЗЛ з  $\geq 2$  середньотяжкими або тяжкими загостреннями впродовж року, які потребують лікування системними кортикостероїдами і/або антибіотиками. Для того щоб відрізнити нове загострення від неефективно пролікованого попереднього, період між загостреннями має становити не менше 4 тижнів після розршення попереднього загострення або не менше 6 тижнів після початку загострення у хворого, який не отримувал лікування з цього приводу.

Визначення фенотипу ХОЗЛ з частими загостреннями базується на анамнезі захворювання у конкретного

хворого, і розповідь самого пацієнта про клінічні прояви хвороби є достатньо надійною [14–16]. Фенотип з частими загостреннями підкреслює важливість опитування хворого про перебіг ХОЗЛ та виявлення пацієнтів, які мають показання до протизапальної терапії, окрім бронходилататорної. Часті загострення можуть розвиватися при будь-якому з трьох інших фенотипів: емфіземи, хронічному бронхіті та змішаному фенотипі «ХОЗЛ + БА». Змішаний фенотип ХОЗЛ визначається як не повністю зворотна бронхіальна обструкція, яка супроводжується ознаками підвищеної зворотності [18]. У клінічних рекомендаціях Канадського торакального товариства такий фенотип описаний як «хворі з ХОЗЛ з вираженим астматичним компонентом», а в рекомендаціях Японської респіраторної спілки — як «ХОЗЛ, ускладнене бронхіальною астмою» [21].

Фенотип емфіземи охоплює хворих на ХОЗЛ з клінічними/рентгенологічними чи КТ/функціональними критеріями діагнозу емфіземи з переважанням у клінічній симптоматиці задишки чи зниженої переносимості фізичних навантажень. Хворі з фенотипом емфіземи, як правило, мають низький індекс маси тіла (ІМТ). Діагностика фенотипу емфіземи не повинна базуватися лише на наявності емфіземи, яка може бути при будь-якому фенотипі, навіть у курців без критеріїв ХОЗЛ.

Фенотип хронічного бронхіту охоплює хворих на ХОЗЛ, у яких саме хронічний бронхіт є проявом захворювання, що переважає [2, 19]. Бронхіальна гіперсекреція при ХОЗЛ супроводжується більш вираженим запаленням у дихальних шляхах та вищим ризиком респіраторних інфекцій. Це пояснює, чому хворі з хронічним бронхітом мають частіші загострення, ніж хворі без хронічного продукування харкотиння. За результатами КТВР значна частина хворих з хронічним бронхітом та повторними загостреннями мають бронхоектази [3,4]

Незважаючи на те що фенотипи, зазвичай, стабільні, вони можуть змінювати свої прояви або спонтанно, або під впливом лікування [9]. Наприклад, у хворого з частими загостреннями ХОЗЛ останні можуть припинитися при правильному та постійному базисному лікуванні. У хворого зі змішаним фенотипом терапія може зумовити зникнення позитивної реакції на бронходилататори та зменшити еозинофільне запалення. У таких випадках рекомендовано продовжити терапію тими ж препаратами у тій же дозі.

*Мета роботи* — визначити клініко-функціональні особливості перебігу ХОЗЛ і ІХС у хворих з частими та нечастими загостреннями ХОЗЛ.

### Матеріал та методи

За темою дослідження скриньовано 31 хворого на ХОЗЛ у поєднанні з ІХС для виявлення того чи іншого фенотипу ХОЗЛ: 19 чоловіків та 12 жінок, середній вік яких становив  $(64,4 \pm 10,2)$  років. Тривалість захворювання (за даними первинної медичної документації) складала від 1 до 20 років, у середньому —  $(7,7 \pm 4,1)$  років. Всі хворі були справжніми або колишніми курцями із середнім індексом куріння  $(29,4 \pm 15,2)$  пачка-років.

Діагноз ХОЗЛ був встановлений згідно з наказом МОЗ України № 555 від 27.06.13 р., та положеннями,

сформульованими в документі GOLD (Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2017) на основі даних анамнезу, загальноклінічного обстеження, рентгенографії органів грудної клітки, визначення функції зовнішнього дихання (ФЗД).

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів діагноз ІХС встановлювали на основі клініки (ангінозний біль), навантажувальних тестів (стресс-ЕхоКГ з добутамінном, велоергометрія, ЕКГ, коронароангіографії).

У дослідження були включені тільки пацієнти, які на момент скринінгу отримували стабільну терапію відповідно міжнародним та національним стандартам, в яких терапія бронходилататорами визнана базисною для лікування ХОЗЛ.

Дослідження проводилось на фоні підбраної раніше терапії ІХС, при цьому корекція дози чи заміна препарату не допускалася, без значущої необхідності. У випадку істотної зміни терапії чи низького комплаєнсу пацієнта до неї, він був виключений з дослідження.

Нині пацієнтами з ХОЗЛ, схильними до частих загострень, прийнято вважати хворих з  $\geq 2$  епізодами загострень упродовж календарного року. Важливим критерієм для встановлення фенотипу з частими загостреннями, крім реєстрації  $\geq 2$  загострень протягом року, є те, що ці загострення мають бути розділені в часі періодом  $\geq 4$  тижнів після закінчення лікування попереднього загострення або 6 тижнів від початку попереднього загострення (у випадках, якщо його лікування не проводилося). Цей критерій використовують для того, щоб можна було розділити попереднє загострення, лікування якого було неефективним, і новий епізод погіршення перебігу захворювання.

Усім хворим проведено загальноклінічне обстеження, яке включало: збір скарг, анамнезу, об'єктивний огляд, антропометричні виміри — зріст, вага, обчислення індексу маси тіла (ІМТ), збір даних за допомогою опитувальників, таких як MMRC, Борга та опитувальника госпіталю св. Георгія. Толерантність до фізичного навантаження визначалась за тестом із 6-хвилинною ходьбою.

Насиченість крові киснем визначалась за допомогою пульсоксиметра. Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) включало в себе проведення спірометрії.

Методи комплексної оцінки функції ендотелію у пацієнтів включали визначення ступеня ендотеліальної залежної вазодилатації (ЕЗВД) судин при проведенні функціональних проб по Celermajer і співавт.

З метою оцінки прогнозу виживання пацієнтів був розрахований індекс BODE (Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise).

Дослідження лабораторних показників включало в себе визначення загального аналізу та ліпідного спектру крові.

### Результати досліджень

Характеристика хворих на ХОЗЛ та ІХС представлена в таблиці 1.

Хворі в групі з фенотипом ХОЗЛ з частими загостреннями в більшості випадків (56,3 %) мали ступінь тяжкості бронхообструкції GOLD 3, тоді як з фенотипом

Таблиця 1

Характеристика хворих на ХОЗЛ та ІХС (М  $\pm$  т; кількість (%) хворих)

Показник	ХОЗЛ та ІХС з частими загостреннями (n = 16)	ХОЗЛ та ІХС з нечастими загостреннями (n = 15)
Вік, років	63,12 $\pm$ 9,23	65,86 $\pm$ 11,22
Жінки/Чоловіки	8/8	4/11
Тривалість ХОЗЛ, років	7,56 $\pm$ 3,82	7,8 $\pm$ 4,55
Тривалість ІХС, років	6,93 $\pm$ 3,45	10,86 $\pm$ 6,49
Статус паління		
Теперішні курці	7 (43,7)	11 (73,3)
Курці в минулому	9 (56,3)	4 (26,7)
Індекс паління	31,0 $\pm$ 18,7	28,4 $\pm$ 13,0
Ступінь бронхообструкції ХОЗЛ		
GOLD 1	0 (0)	1 (6,7)
GOLD 2	7 (43,7)	12 (80,0)
GOLD 3	9 (56,3)	2 (13,3)
GOLD 4	0 (0)	0 (0)
Число загострень на рік	2,08 $\pm$ 1,54	0,60 $\pm$ 1,0
ІХС		
Середній функціональний клас	2,06 (0,44)	1,86 (0,63)
Інфаркт міокарду в анамнезі	0 (0)	3 (20,0)

ХОЗЛ з нечастими загостреннями ступінь бронхообструкції був нижче — GOLD 2 в 80 % випадків. Більш докладно вихідні спірометричні характеристики хворих з різними фенотипами захворювання представлені на рисунках 1 та 2, ОФВ<sub>1</sub> склав в середньому (56,7  $\pm$  2,3) % від належного.

На представлених вище рисунках ми бачимо, що ті пацієнти, які мають більше загострень ХОЗЛ, страждають від більшого ступеню бронхообструкції, ніж ті, в кого загострень менше. Це може бути пов'язано, насамперед, з тим, що кожне нове загострення призводить до різкого падіння ОФВ<sub>1</sub>, яке не відновлюється повністю після того, як загострення ліквідоване.

При комплексній оцінці ХОЗЛ з урахуванням симптомів і ризику загострень (за GOLD-2017) до групи А включено 0 пацієнтів, до групи В — 15 хворих, С — 2 хворих і

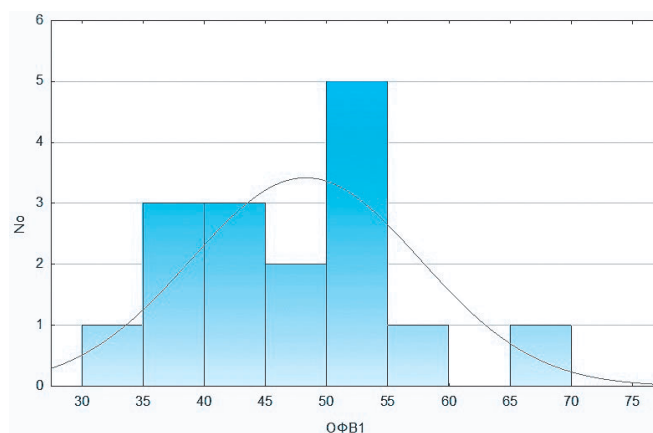


Рис. 1. Спірометрична характеристика хворих з ХОЗЛ та ІХС з частими загостреннями.

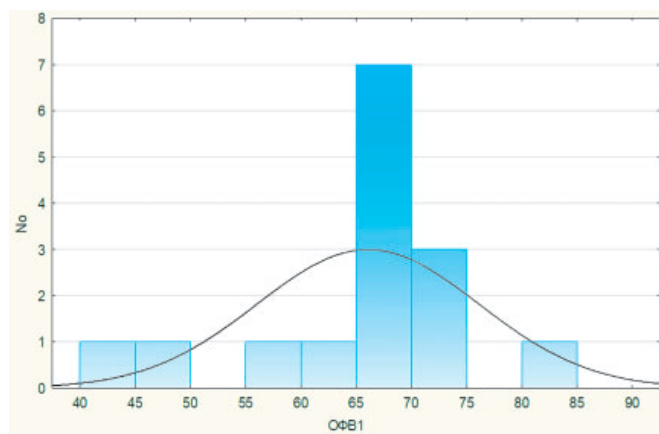


Рис. 2. Спірометрична характеристика хворих з ХОЗЛ та ІХС з нечастими загостреннями.

D — 14 хворих на стабільні ХОЗЛ та ІХС, тобто найбільш часто зустрічалися пацієнти груп В і D (рис. 3).

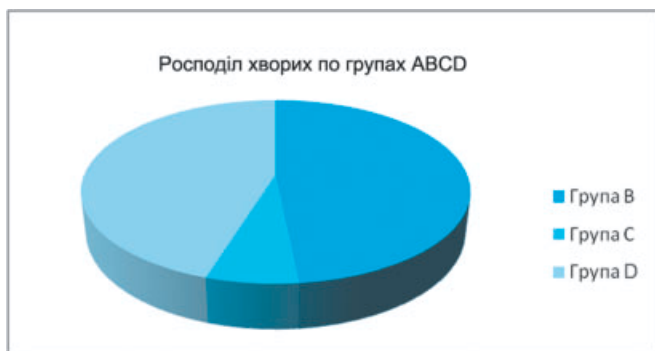


Рис. 3. Розподіл хворих на основі інтегральної оцінки ХОЗЛ (GOLD, 2017).

Клініко-функціональна характеристика хворих на ХОЗЛ та ІХС, включених у дослідження, представлена в таблиці 2. Як видно з таблиці 2., відмінностей між порівнюваними групами по вихідним клініко-функціональним характеристикам не було, окрім того, що в групі з частими загостреннями толерантність до фізичного навантаження була значно нижчою, ніж в контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Більш того, при проведенні кореляційного аналізу ми бачимо чіткий статистично значущий взаємозв'язок між толерантністю до фізичних навантажень та кількістю загострень протягом року ( $r = 0,51$ ;  $p = 0,008$ ).

Констатована пряма кореляційна залежність середньої сили ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,03$ ) між кількістю заго-

Таблиця 2

### Клініко-функціональна характеристика хворих на ХОЗЛ та ІХС

Групи хворих	Вага	ІМТ	Шкала Борга до тесту	Шкала Борга після тесту	SpO <sub>2</sub>	6MWT
Група з частими загостреннями	86,5	29,8	2,2	6,2*	93,0	238*
Група з нечастими загостреннями	86,6	28,9	1,5	4,6	96,2	348

Примітка: \* — відмінності між групами достовірні ( $p < 0,05$ ).

стрень ХОЗЛ і індексом BODE, що свідчить про більш високий ризик несприятливих кардіоваскулярних подій у цих пацієнтів.

Відомо, що функція ендотелію пов'язана з віком людини. Незважаючи на відсутність вікових відмінностей між групами, дослідження продемонструвало достовірну різницю показників у порівнюваних групах. Так,  $\Delta d$  % ПА в групі пацієнтів з нечастими загостреннями склав ( $7,3 \pm 2,8$ ) % проти ( $3,1 \pm 1,8$ ) % в групі 2 ( $p < 0,01$ ). Встановлено кореляцію даного параметра з абсолютним числом загострень ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,01$ ), стажем куріння ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,01$ ), функціональним класом серцевої недостатності за NYHA ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,01$ ) і динамікою ОФВ<sub>1</sub> ( $r = 0,31$ ;  $p < 0,05$ ).

### Висновки

1. В середньому у 52 % пацієнтів з ХОЗЛ та ІХС виявляється фенотип ХОЗЛ з частими загостреннями.

2. У пацієнтів з коморбідною патологією (ІХС та ХОЗЛ) в групі з частими загостреннями ХОЗЛ виявлена виражена ендотеліальна дисфункція з переважанням вазоконстрикторної реакції плечової артерії (у 54 % хворих) і в 2 рази вищий ступінь задишки за шкалою Борга, ніж в групі з нечастими (до 2 на рік) загостреннями ХОЗЛ.

3. Констатовано пряму кореляційну залежність середньої сили ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,03$ ) між кількістю загострень ХОЗЛ і індексом BODE, що свідчить про більш високий ризик несприятливих кардіоваскулярних подій у цих пацієнтів.

4. При проведенні тесту з 6-хвилинною ходьбою у хворих при поєднанні ХОЗЛ та ІХС, показано, що дистанція, пройдена пацієнтом, зворотно корелює ( $r = -0,51$ ) з кількістю загострень протягом року.

### ЛІТЕРАТУРА

- Березин АЕ, Кремзер АА. Циркулюючий остеопонтин як маркер раннього атеросклеротического поразення коронарних артерій у пацієнтів з сахарним діабетом 2-го типу. Кровообіг та гемостаз. 2013;(2):37–44.
- Габор МЛ, Лемко ОІ. Стан антиоксидантного захисту, процеси перекисного окислення ліпідів та цитокіновий статус у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Укр.мед. альманах. 2010;13(3):40–42.
- Гаврисюк ВК, Ячник АІ, Меренкова ЕА. Хроническое легочное сердце в свете положений международных руководств NICE-COPD и GOLD. Український пульмонологічний журнал. 2014;(2):17–19.
- Крахмалова ЕО, Гетман ЕА. Оценка влияния синдрома легочной гипертензии на особенности клинической симптоматики и состояние тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких и сопутствующей ишемической болезнью сердца. Український терапевтичний журнал. 2013;(3):26–32.

### REFERENCES

- Berezyn AE, Kremzer AA. Tsyrukulyuyushchiy osteopontin kak marker rannego ateroskleroticheskogo porazheniya koronarnykh arteriy u patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa (Circulating osteopontin as a marker of early atherosclerotic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Blood circulation and hemostasis). Krovooibig ta gemostaz. 2013;(2):37–44.
- Habor ML, Lemko OI. Stan antyoksydantnogo zakhystu, protsesy perekysnogo oksylennya lipidiv ta tsytokynovyy status u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen (The state of antioxidant defense, lipid peroxidation and cytokine status in patients with chronic obstructive pulmonary disease). Ukr.med. almanakh. 2010;13(3):40–42.
- Havrlysyuk VK, Yachnyk AY, Merenkova EA. Khronicheskoe legochnoe serdtse v svete polozheniy mezhdunarodnykh rukovodstv NICE-COPD i GOLD (Chronic pulmonary heart in the light of the provisions of the international guidelines NICE-COPD and GOLD). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2014;(2):17–19.

5. Крахмалова ЕО, Гетман ЕА. Синдром легочної гіпертензії при коморбидності хронічної обструктивної хвороби легких і ішемічної хвороби серця. Український терапевтичний журнал. 2017;(1):81–88.
6. Лемко ОІ, Габор МЛ, Лемко ІС, Решетар ДВ. Деякі показники місцевого захисту слизових та активності запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Астма та алергія. 2009;(1–2):55–59.
7. Лемко ОІ, Решетар ДВ. Особливості цитокінового профілю та активність запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Астма та алергія. 2012;(3):12–17.
8. Островський МН, Стовбан МП, Корж ГС, та ін. Клинический фенотип ХОЗЛ с частыми обострениями: идентификация, определение и последствия для больного. Прикарпат. Рос. НОШ. Сер. Пульс. 2013;(4):58–68.
9. Перцева ТО, Михайличенко ДС. Сироватковий рівень трансформуючого фактора росту  $\beta_1$  у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та його взаємозв'язок з клініко-функціональними показниками. Укр. пульмон. журн. 2016;(4):33–36.
10. Фещенко ЮІ, Яшина ЛА, Опімах СГ. Диагностика и контроль гиперинфляции легких у больных хроническим обструктивным заболеванием легких. Украинский пульмонологический журнал. 2014;(1):12–17.
11. Фещенко ЮІ, Яшина ЛО, Поточняк ОВ. Хронічне обструктивне захворювання легень і супутні депресія та розлади сну. Український пульмонологічний журнал. 2013;(3):33–40.
12. Ячник АІ, Свінцицький АС, Шупер СВ. Хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічна хвороба серця: паралелі і перехрестя коморбідності. Укр. пульмон. журн. 2014;(4):38–42.
13. Яшина ЛО, Опімах СГ. Можливості оцінки вентиляційної функції легень та газообміну у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у клінічній практиці. Астма та алергія. 2014;(4):8–12.
14. Bagdonas E, et al. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10(11):995–1013.
15. Burney P, Jarvis D, Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2015;19:10–20.
16. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, et al. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thome Soc. 2008;5(4):549–555.
17. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). WHO. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>
18. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS), updated 2015. Available at: <http://goldcopd.org/asthma-copd-asthma-copd-overlap-syndrome>
19. ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension 2015. Working Group on the Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Pulmonology (ERS) (Rus). Available at: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ESC%20\\_L\\_hypert\\_2015.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ESC%20_L_hypert_2015.pdf)
20. Kim WJ, Lee SD. Candidate genes for COPD: current evidence and research. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:2249–2255.
21. Mannino DM, Thom D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Ear Respir J.* 2008;32:962–969.
22. Müllerova H, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest.* 2015;147(4):999–1007.
23. Wedzicha JA, Calverley PM, Rabe KF. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:81–90.
24. Woodruff PG, et al. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet.* 2015;385(9979):1789–1798.
25. Vos T, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2010. *Lancet.* 2012;380:2163–2196.
4. Krakhmalova YeO, Getman YeA. Otsenka vliyaniya sindroma legochnoy gipertenzii na osobennosti klinicheskoy simptomatiki i sostoyaniye trombotsitarnogo zvena gemostaza u patsiyentov s khronicheskim obstruktivnym zabolevaniem legkikh i sopuststvuyushchey ishemicheskoy boleznyu serdtsa (Evaluation of the impact of pulmonary hypertension syndrome on the features of clinical symptoms and the state of platelet hemostasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant ischemic heart disease). *Ukrayinskyi terapevtichnyy zhurnal.* 2013;(3):26–32.
5. Krakhmalova YeO, Getman YeA. Sindrom legochnoy gipertenzii pri komorbidnosti khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i ishemicheskoy bolezni serdtsa (The syndrome of pulmonary hypertension with the comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease). *Ukrayinskyi terapevtichnyy zhurnal.* 2017;(1):81–88.
6. Lemko OI, Gabor ML, Lemko IS, Reshetar DV. Deyaki pokaznyky mistsevoogo zakhystu slyzovykh ta aktyvnosti zapalnoogo protsesu u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen (Some indicators of local mucosal protection and activity of the inflammatory process in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Astma ta alergiya.* 2009;(1–2):55–59.
7. Lemko OI, Reshetar DV. Osoblyvosti tsytokinovogo profilyu ta aktyvnist zapalnoogo protsesu u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen (Features cytokine profile and activity of inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Astma ta alergiya.* 2012;(3):12–17.
8. Ostrovskyy MN, Stovban MP, Korzh HS, ta in. Klinicheskyy fenotip KHOZL s chastymi obostreniyami: identifikatsiya, opredelenie i posledstviya dlya bolnogo (Clinical phenotype of COPD with frequent exacerbations: identification, definition and consequences for the patient). *Prykarpat. Ros. NOSH. Ser. Pulus.* 2013;(4):58–68.
9. Pertseva TO, Mykhaylychenko DS. Sirovatkovyy riven transformuyuchogo faktora rostu  $\beta_1$  u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen ta yogo vzayemozvyazok z kliniko-funktsionalnyimi pokaznykamy (Serum levels of transforming growth factor  $\beta_1$  in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with clinical and functional characteristics). *Ukr. pulmon. zhurn.* 2016;(4):33–36.
10. Feshchenko YuY, Yashyna LA, Opimakh SH. Diagnostika i kontrol giperinflyatsii legkikh u bolnykh khronicheskim obstruktyvnym zabolevaniem legkikh (Diagnostics and control of hyperinflation of the lungs in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal.* 2014;(1):12–17.
11. Feshchenko Yul, Yashyna LO, Potochnyak OV. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen i suputni depresiya ta rozlady snu (Chronic obstructive pulmonary disease and concomitant depression and sleep disorders). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal.* 2013;(3):33–40.
12. Yachnyk AI, Svintsitskiy AS, Shuper SV. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen ta ishemichna khvoroba serdtsya: paraleli i perekhrestya komorbidnosti (Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease: parallel and comorbidity intersections). *Ukr. Pulmonol. Zhurn.* 2014;(4):38–42.
13. Yashyna LO, Opimakh SH. Mozhylyvosti otsynki ventilyatsiynoyi funktsiyi legen ta gazoobminu u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen u klinichniy praktitsi (Possibilities of estimation of ventilation function of lungs and gas exchange in patients with chronic obstructive pulmonary disease in clinical practice). *Astma ta alergiya.* 2014;(4):8–12.
14. Bagdonas E, et al. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10(11):995–1013.
15. Burney P, Jarvis D, Perez-Padilla R. The global burden of chronic respiratory disease in adults. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2015;19:10–20.
16. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, et al. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thome Soc.* 2008;5(4):549–555.
17. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). WHO. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>
18. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS), updated 2015. Available at: <http://goldcopd.org/asthma-copd-asthma-copd-overlap-syndrome>
19. ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension 2015. Working Group on the Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Pulmonology (ERS) (Rus). Available at: [http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ESC%20\\_L\\_hypert\\_2015.pdf](http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ESC%20_L_hypert_2015.pdf)
20. Kim WJ, Lee SD. Candidate genes for COPD: current evidence and research. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:2249–2255.
21. Mannino DM, Thom D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Ear Respir J.* 2008;32:962–969.
22. Müllerova H, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest.* 2015;147(4):999–1007.
23. Wedzicha JA, Calverley PM, Rabe KF. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:81–90.
24. Woodruff PG, et al. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet.* 2015;385(9979):1789–1798.
25. Vos T, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2010. *Lancet.* 2012;380:2163–2196.