

7. Langer St., Cavero J., Massingham R. Recent developments in noradrenergic neurotransmission and its relevance to the mechanism of action of certain antihypertensive agents. *Hypertension*, 1990, 2, 372-382
8. Maren T.H. *et al.* Carbonic anhydrase II inhibition. A method for determination of carbonic anhydrase inhibitors, particularly of Diamox. *Bulletin of John Hopkins Hospital*, 1954, 95, 244-245
9. Khalifah R.G. The carbon dioxide hydration activity of carbonic anhydrase: stop-flow kinetic studies on the native human isozymes B and C. *Journal of Biological Chemistry*, 1971, 246: 2561-2573
10. Langer St., Cavero J., Massingham R., recent developments in noradrenergic neurotransmission and its relevance to the mechanism of action of certain antihypertensive agents. *Hypertension*, 1990, 2, 372-382
11. Eadie, G.S. The inhibition of cholinesterase by physostigmine and prostigmine. *J. Biol. Chem*, 1942, 146:85-93.
12. Eadie, G.S. On the evaluation of the constants V_m and K_M in enzyme reactions. *Science (Washington, DC)*, 1952, 116:688.
13. Hofstee, B.H.J. On the evaluation of the constants V_m and K_M in enzyme reactions. *Science*, 1952, 116:329-331.

Alina Iacobescu, Assistant Professor, Cardiologist
 Medical Department I, Faculty of Medicine and Pharmacy
 University of Oradea, Romania
 Center of Research and Medical Care of Simleu Silvaniei
 Simleu Silvaniei, str. Decembrie 1, 1918, N37, Oradea, Romania
 Tel.: 0260678063, fax: 0260678063
 E-mail: ccam.simleu@gmail.com, alina.iacobescu@gmail.com

Recepționat 3.09.2009

Клинико-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких

Chikh Ahmad Mahmoud

Кафедра внутренних болезней № 6 ГУМФ им. Н. А. Тестемичану

Clinico-Functional Changes in the Cardio-Vascular System in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The study included 55 patients, 25 (mean age 54,2±1,5 years) of whom were diagnosed with exertional angina pectoris of II-III degree and COPD of medium severity, 15 (mean age 57,5±1,3 years) with exertional angina pectoris of II-III degree, and 15 (mean age 56,0±1,5 years) with COPD of medium severity. The survey included Doppler-echocardiography, daily ECG monitoring, assessment of respiratory function, the study of lipid metabolism and blood gases. The study found that 76% of the patients with exertional angina II-III in combination with COPD complained of dyspnoea and palpitations. Daily ECG monitoring showed they more often recorded various rhythmic irregularities and painless ischemic heart disease, as well as more pronounced systole-diastolic left ventricular dysfunction.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, stable angina, painless ischemia.

Dereglări clinico-funcționale ale sistemului cardiovascular la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică

Au fost studiați 55 de bolnavi, dintre care 25 (cu vârsta medie 54,2±1,5 ani) au fost diagnosticați cu angină pectorală de efort CF II-III și BPOC de gravitate medie; 15 (cu vârsta medie 57,5±1,3 ani) – cu angină pectorală de efort CF II-III și 15 bolnavi (cu vârsta medie 56,0±1,5 ani) cu BPOC de gravitate medie. Examinarea bolnavilor a inclus doppler-ecocardiografia, monitorizarea nictemerală a ECG (metoda Holter), evaluarea respirației externe, studierea metabolismului lipidic și a gazelor sangvine. În rezultatul cercetărilor a fost stabilit că pacienții cu angină pectorală de efort CF II-III și BPOC prezentau dispnee și palpitații. În timpul monitorizării nictemerale a ECG, la acești pacienți se înregistrau mai des diverse dereglări de ritm și forme asimptomatice ale BIM, cât și dereglarea mai manifestă a funcției sistolo-diastolice a ventriculului stâng.

Cuvinte-cheie: bronhopneumopatie obstructivă cronică, angină pectorală stabilă, ischemie asimptomatică.

Актуальность проблемы

В современном обществе хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), наряду с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом, входит в группу ведущих хронических заболеваний; на их долю приходится более 30% среди всех других форм патологии человека. Всемирная организация здравоохранения относит ХОБЛ к заболеваниям с высоким уровнем социального бремени, она широко распространена как в развитых, так и в развивающихся странах. По прогнозу на период до 2020 г., составленному экспертами ВОЗ, ХОБЛ станет не только одной из самых распространенных болезней человека, но войдет в число лидирующих причин смертельных исходов [13, 14]. Необ-

ходимо подчеркнуть, что лечебные и профилактические программы при ХОБЛ в значительной степени зависят от сопутствующих заболеваний, на фоне которых она протекает. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями ХОБЛ являются: кахексия, гипотрофия и атрофия скелетных мышц, артериальная гипертензия, ИБС, сердечная недостаточность, васкулопатии малого круга кровообращения. Прогноз наиболее неблагоприятен при сочетании ХОБЛ с группой сердечно-сосудистых заболеваний. Больные, страдающие тяжелыми формами ХОБЛ, относятся к группе высокого риска внезапной смерти. Одной из причин, ведущей к развитию внезапной смерти, являются различные нарушения ритма сердца. Данная клиническая проблема нуждается в более глубоком

анализе, чем проведенный до настоящего времени [14]. Ишемическая болезнь сердца и хроническая обструктивная болезнь легких вместе составляют 62% в структуре заболеваемости пациентов старших возрастных групп [1]. Среди причин их сочетания особую роль играют общие факторы риска [2, 3, 4, 5, 7, 11]. Так, курение, низкая физическая активность, стрессы, артериальная гипертензия, отягощенная по ИБС наследственность встречаются более чем у 50% больных ХОБЛ [12, 13]. Закономерности развития атеросклероза как морфологической основы ИБС у больных ХОБЛ до сих пор не уточнены. С одной стороны, продолжает бытовать мнение о “задерживающем” влиянии хронических легочных заболеваний на темпы формирования атеросклеротических бляшек в артериях [7]. С другой стороны, существует концепция, рассматривающая атеросклероз с позиций начального развития иммунного воспаления, индуцируемого вирусами, хламидиями и другими возбудителями [8, 9, 10].

Весьма актуальной остается своевременная диагностика клинично-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ, которая затруднена из-за схожести ряда симптомов, а также из-за того, что при ХОБЛ примерно в 80% случаев встречаются безболевого формы ИБС. Раннее выявление подобных изменений позволит предотвратить сердечно-сосудистые катастрофы.

Цель исследования: изучить клинично-функциональные особенности состояния сердца у больных ХОБЛ средней степени тяжести в сочетании со стабильной стенокардией.

Материал и методы

В исследование включили 55 больных, которые были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 25 больных (23 мужчины и 3 женщины) со стенокардией напряжения (СН) II – III функционального класса (ФК) по Канадской классификации средней продолжительностью $5,2 \pm 0,5$ года и ХОБЛ средней степени тяжести по классификации GOLD (2006) длительностью в среднем $9,5 \pm 0,7$ года. Выраженность сердечной недостаточности у этих больных не превышала II ФК по Нью-Йоркской классификации (1964), дыхательной недостаточности (ДН) — II степени по классификации А. Г. Дембо (1957). Во 2-ю группу вошли 15 больных СН II – III ФК с длительностью заболевания $8,0 \pm 1,2$ года и сердечной недостаточностью не более II ФК. 3-ю группу составили 15 больных ХОБЛ средней степени тяжести с продолжительностью заболевания $13,2 \pm 1,5$ года и ДН не более II степени.

Из числа обследованных в 60% случаев, согласно данным анамнеза, имелась отягощенная наследственность: у 16,4% артериальная гипертензия, у 18,2% избыточная масса тела, у 60% курение, у 25,5% низкая физическая активность, у 38,2% гиперхолестеринемия, у 61,8% эмоциональные стрессы (бытовые и производственные), у 3,6% сахарный диабет 2-го типа легкой степени. В соответствии с целями и задачами исследования у больных 3-й группы оценивали функцию внешнего дыхания (ФВД),

насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO₂). Определяли также напряжение углекислого газа (pCO₂) и кислорода (pO₂) в капиллярной крови. УЗИ сердца проводили на эхокардиографе “Aloka SSD-1700” (Япония) ультразвуковым датчиком 3,5 МГц. Конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы левого желудочка (ЛЖ) рассчитывали по формуле: площадь—длина. Заключение о гипертрофии правого желудочка (ПЖ) делали в случае, если толщина передней стенки (ТПС) ПЖ превышала 0,5 см. О наличии диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ) судили в соответствии с критериями, предложенными С. Appleton (1988). С учетом временных интервалов систолического потока в легочной артерии (ЛА) по формуле К. Kitabatake (1983) определяли среднее давление в ЛА (СрДЛА). Суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) проводили при помощи программного комплекса “Миокард-11” ООО “НИМП ЕСН” (Россия) согласно общепринятым рекомендациям.

Полученные результаты обработаны статистически при помощи пакета прикладных программ “Statistica 6.0” с использованием непараметрических и параметрических критериев.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика больных обследованных групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика обследованных больных

Показатели	Группы обследованных больных		
	1-я группа (СН+ХОБЛ) n = 25	2-я группа (СН) n = 15	3-я группа (ХОБЛ) n = 15
Возраст, годы	57,2±1,5	57,5±1,3	56,0±1,5
Индекс массы тела, кг/м ²	25,41±0,50	25,84±0,82	24,36±0,94
Длительность курения, годы	34,0±1,2	37,4±1,3	35,5±1,9
Пачка/годы, усл.ед.	43,2±2,1	41,8±2,4	42,2±2,0
Длительность наличия кашля, годы	10,7±1,5	10,3±1,3	13,1±0,94
Длительность наличия одышки, годы	8,49±0,84	7,82±0,75	7,34±0,91
Число больных с АГ, %	17 (68,0)	8 (53,3)	8 (53,3)
САД, мм рт. ст.	139,3±2,45	135,4±2,58	131,5±2,43
ДАД, мм рт. ст.	87,3±1,53	85,7±1,94	83,3±1,51
ЖЕЛ, % от должного	62,78±2,57	64,31±2,47	65,18±2,53
ФЖЕЛ, % от должного	40,31±3,12	45,73±2,35	49,34±3,18
ОФВ1, % от должного	35,15±2,83	39,42±2,48	43,35±2,15
ОХС, ммол/л	5,23±0,38	5,01±0,46	4,63±0,53
Фибриноген, г/л	5,93±0,51	5,72±0,43	5,38±0,31
С-РБ мг/л	8,41±0,44	7,63±0,58	6,87±0,61

Примечание: *p < 0,05 различие достоверных данных.

По длительности и интенсивности курения, индексу массы тела, частоте наличия артериальной гипертензии,

уровню общего холестерина, фибриногена и С-РБ у пациентов 3-й группы не выявлены достоверные различия, хотя и отмечена тенденция к более высокому уровню ОХС у больных ХОБЛ в сочетании с СН (табл. 1). У пациентов с ХОБЛ ведущим клиническим симптомом являлся малоинтенсивный кашель, чаще продуктивный, который предшествовал появлению одышки более чем на 10 лет (в среднем $12,5 \pm 0,6$ года).

Результатами проведенного исследования установлено, что характерной особенностью клинической картины СН у больных ХОБЛ является возникновение в 76% случаев вместе с типичным болевым синдромом одышки и сердечбиений. Каких-либо особенностей в характере стенокардических болей (сжимающие, давящие, колющие, жгучие, неопределенные), их локализации (за грудной, в области сердца, в зонах иррадиации) по сравнению с группой больных СН без патологии легких выявлено не было. У большинства обследованных больных (72,0%) были типичные сжимающие или давящие за грудной, иррадиирующие в левую руку боли. Четкой связи между обострением ХОБЛ и ухудшением клинического течения СН отмечено не было. Отдельные исследователи считают, что появление симптоматики ИБС на фоне хронических заболеваний легких сопровождается более глубокими нарушениями липидного обмена [6]. Вместе с тем достоверной разницы в уровне общего холестерина ($5,23 \pm 0,8$ и $5,01 \pm 0,46$ ммол/л), триглицеридов ($1,64 \pm 0,2$ и $1,59 \pm 0,49$ ммол/л) у больных СН с ХОБЛ и СН нами выявлено не было. Тем не менее, уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) при сочетанной патологии был на 15,3% выше ($p < 0,05$), чем при СН. Указанные изменения липидного обмена соответствуют IIa типу дислипидемий по классификации A. Fredrikson, при котором частично утрачиваются рецепторы для атерогенных ЛПНП и их содержание в крови повышается. Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что ХОБЛ, очевидно, оказывает отрицательное влияние на развитие атеросклероза. Наши данные созвучны с работами других исследователей, в которых показано, что наличие ХОБЛ можно рассматривать как независимый фактор риска развития ИБС.

Результаты сравнительной оценки показателей доплера ЭхоКГ позволили выявить у обследованных больных ряд особенностей (табл. 2). Так, у пациентов с сочетанной патологией размеры правых и левых отделов сердца оказались несколько больше, чем во 2-й и 3-й группах, а фракция выброса (ФВ) была ниже.

Диастолическая дисфункция левого желудочка I типа была зарегистрирована у больных СН в сочетании с ХОБЛ в 60% случаев, у больных с СН — в 46,6%, а у лиц с ХОБЛ — лишь в 20%. Следует также отметить, что при указанном сочетании показатель E/A (отношение максимальной скорости кровотока через левое предсердно-желудочковое отверстие в фазу быстрого наполнения левого желудочка к максимальной скорости кровотока через левое предсердно-желудочковое отверстие в фазу систолы предсердия) был достоверно меньше. Диасто-

лическая дисфункция левого желудочка рестриктивного типа наблюдалась у 24,0% больных СН с ХОБЛ и только у 13,3% лиц с СН ($p < 0,05$).

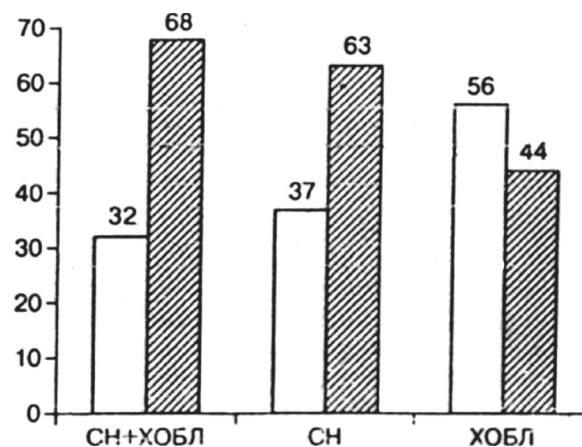
Таблица 2

Состояние внутрисердечной гемодинамики, параметры правых и левых отделов сердца у обследованных больных ($M \pm m$)

Показатели	Группы обследованных больных		
	1-я группа (СН + ХОБЛ) n = 25	2-я группа (СН) n = 15	3-я группа (ХОБЛ) n = 15
КСО ЛЖ, мл	$62,68 \pm 3,99^{**}$	$61,63 \pm 7,09$	$46,20 \pm 3,70$
КДО ЛЖ, мл	$122,36 \pm 4,01^{**}$	$113,25 \pm 8,80$	$99,57 \pm 4,84$
ФВ, %	$50,15 \pm 1,47^{**}$	$54,66 \pm 3,12$	$59,90 \pm 2,85$
ФС, %	$24,59 \pm 1,02^{**}$	$25,45 \pm 1,69$	$30,55 \pm 1,67$
ТЗС ЛЖ, см	$0,93 \pm 0,02^{**}$	$0,90 \pm 0,03$	$0,79 \pm 0,02$
ТМЖП, см	$0,93 \pm 0,02^{**}$	$0,92 \pm 0,03$	$0,82 \pm 0,04$
ПЗР ПЖ, см	$2,56 \pm 0,05^{**}$	$2,22 \pm 0,09$	$2,11 \pm 0,10$
ТПС ПЖ, см	$0,52 \pm 0,03^*$	$0,33 \pm 0,03$	$0,43 \pm 0,06$
ЛП, см	$3,64 \pm 0,06^{***}$	$3,37 \pm 0,10$	$3,05 \pm 0,11$
ПП, см	$3,65 \pm 0,06^*$	$3,38 \pm 0,08$	$3,54 \pm 0,9$
СрдЛА, мм рт. ст.	$19,07 \pm 0,52^{**}$	$16,16 \pm 0,53$	$17,76 \pm 0,9$
E/A	$0,60 \pm 0,12^{***}$	$0,70 \pm 0,16$	$1,33 \pm 0,92$
ВИВР, мс	$140,22 \pm 0,94$	$123,88 \pm 0,86$	$102,02 \pm 0,58$
DT, мс	$264,63 \pm 1,25$	$212,34 \pm 1,35$	$182,37 \pm 1,33$

Примечание: ФС — фракция сократимости, ТЗС ЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ПЗР ПЖ — переднезадний размер ПЖ, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ВИВР — время изоволюмического расслабления миокарда; DT — время замедления трансмитрального потока. — $p < 0,05$; * — по сравнению с СН; ** — по сравнению с ХОБЛ.

По данным СМЭКГ, у пациентов с сочетанной патологией различные аритмии наблюдались чаще, чем у больных 2-й и 3-й групп (рис. 1). Количество



* — $p < 0,05$ по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп.

Рис. 1. Количество НЖЭ (светлые столбики) и ЖЭ (косая штриховка), по данным СМЭКГ.

наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) у больных СН в сочетании с ХОБЛ было достоверно меньше ($p < 0,05$), а количество желудочковых экстрасистол (ЖЭ), в том числе “высоких градаций”, по В. Lown и W. Wolf (1977), – достоверно больше ($p < 0,05$), чем во 2-й и 3-й группах.

Таким образом, взаимное отягощение болезней ведет не только к росту частоты аритмий, но и к их утяжелению. Вопрос о том, сердечная или легочная патология в большей степени ответственна за формирование нарушений сердечного ритма, остается открытым. Несомненно, обе они играют важную роль. При объяснении этого феномена можно сослаться на целый ряд причин нарушения ритма у больных СН с ХОБЛ, описанных в литературе. К ним относятся повышение тонуса блуждающего нерва, изменение плотности α -адрено- и холинорецепторов в бронхах и сосудах малого круга кровообращения, наличие гипоксии, прием бронхолитических препаратов, появление зон асинергии миокарда и его повышенная возбудимость, активация процессов перекисного окисления липидов [1, 13, 14]. Результаты проведенного исследования показали, что сочетание стенокардии с ХОБЛ ведет к утяжелению хронической коронарной недостаточности. Средняя величина максимального снижения сегмента ST у больных СН с ХОБЛ была достоверно выше ($p < 0,05$), чем у лиц с СН (табл. 3). Кроме того, при сочетании указанной патологии отмечено достоверно большее количество эпизодов безболевой ишемии (на 69,35%; $p < 0,01$), чем при СН.

Основным фактором, способствующим более высокой распространенности безболевой формы ИБС при ХОБЛ, возможно, является хроническая гипоксия, повышающая порог болевой чувствительности. Это косвенно подтверждается результатами анализа газового состава крови. Так, SaO₂ при СН в сочетании с ХОБЛ оказалась достоверно ниже ($93,42 \pm 0,19\%$; $p < 0,05$), чем при ХОБЛ ($96,12 \pm 0,46\%$), и несколько ниже, чем при СН ($95,60 \pm 0,40\%$).

Таблица 3

Показатели СМЭКГ, характеризующие наличие и выраженность ишемии миокарда у больных СН в сочетании с ХОБЛ и СН без ХОБЛ ($M \pm m$)

Показатели	СН+ХОБЛ	СН
Число эпизодов ишемической депрессии сегмента ST за сутки	$2,01 \pm 0,19$	$2,12 \pm 0,32$
Средняя продолжительность ишемической депрессии сегмента ST за сутки, мин	$8,83 \pm 0,71$	$8,40 \pm 1,51$
Максимальное снижение сегмента ST, мм	$1,59 \pm 0,05^*$	$1,39 \pm 0,04$
Число эпизодов болевой ишемии	$0,81 \pm 0,14^{**}$	$1,73 \pm 0,31$
Число эпизодов безболевой ишемии	$1,25 \pm 0,18^{**}$	$0,37 \pm 0,21$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с СН.

Таким образом, при указанной сочетанной патологии миокард не получает достаточного количества кислорода как вследствие возможной истинной корона-

рогенной ишемии, обусловленной атеросклерозом, так и вследствие гипоксемии. По отношению к миокарду наблюдается смешанный (циркуляторный, гипоксический и тканевый) тип гипоксии.

Выводы

1. Клиническими особенностями стабильной стенокардии в сочетании с ХОБЛ являются одновременно возникновение наряду с типичным болевым синдромом жалоб на одышку и сердцебиения, а также различных нарушений ритма сердца.

2. Сочетание СН и ХОБЛ характеризуется систоло-диастолической дисфункцией ЛЖ наряду с умеренной дилатацией камер сердца и увеличением давления в системе ЛА.

3. Для больных СН в сочетании с ХОБЛ по сравнению с больными СН без ХОБЛ характерно наличие частых и длительных эпизодов безболевой ишемии миокарда. Причиной тому может быть хроническая гипоксия, возможно, повышающая порог болевой чувствительности.

Литература

- Jousialahti P, Vartiainen E., Tuomilehto J., Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease (see comments). *Lancet*, 1996; 348 (9027): 567-672.
- Kaplan N. M. Multiple risk factors for coronary heart disease in patient with hypertension. *J. Hypertens.*, 1995; 1 (2): 1-2.
- Limacher M. C. Coronary heart disease in women. Past gaps, present state and future promises. *J. Fla. Med. Assoc.*, 1996; 83 (7): 455-458.
- Schaner J., Harksel B., Harksel K. Effect of secondary bronchopulmonary disease on the performance and course of rehabilitation of patients with myocardial infarct. *Z. Ges. Inn. Med.*, 1987; 42 (7): 182-187.
- Saikhu P. Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor in acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.*, 1993; 14: 62-65.
- Tribouilloy C., Rosinaru D., Mahjoub H. et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5-year prospective population-based study. *Eur. Heart J.*, 2008; 29 (3): 339-347.
- Козлова Л. И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики. *Пульмонология*, 2001; 2: 9-12.
- Авдеева Е. В., Ковальская Е. А., Вострикова О. Г. Факторы риска ИБС и показатели липидного обмена при кардио-респираторных заболеваниях. *Клин. мед.*, 2000; 3: 25-28.
- Арутюнов Г. П. Лечение атеросклероза: актуальные вопросы стратегии и тактики. *Клин. фармакол. и терапия*, 1999; 1: 34-38.
- Ватунип Н. Т., Чупина В. А. Инфекция как фактор развития атеросклероза и его осложнений. *Кардиология*, 2000; 2: 67-71.
- Манцурова А. В., Свиридов А. А., Гринева З. О., Задонченко В. С. Медикаментозная коррекция безболевой ишемии миокарда у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Рос. кардиол. журн.*, 2000; 3: 8-11.
- Макаров Л. М. Холтеровское мониторирование. М.: Мед-практика, 2000.
- Кокосов А. Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. СПб., 2002.
- Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. *Пульмонология*, 2008; 2:5-14.

Chikh Ahmad Mahmoud, doctorand

*Catedra Boli interne nr. 6, USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. Pușkin, 51
Tel.: 267034*

Recepționat 2.09.2009