

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ПРИ ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці)**

iryuka199306@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР кафедри «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування» (№ державної реєстрації 0117U002353).

Згідно даним Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) складає 31% від усіх летальних випадків у світі [1]. Перше місце серед десяти основних причин втрати років життя через хворобу належить ішемічній хворобі серця (ІХС) (у 113 країнах серед чоловіків та у 93 державах серед жінок відповідно). У структурі смертності від ССЗ в Україні 67,6% летальних випадків серед дорослих (з яких на працездатне населення припадає 54,8%) належить ІХС [2]. Згідно з даними ВООЗ одним із важливих факторів ризику розвитку коронарної хвороби серця є ожиріння, кількість випадків якого зростає майже втричі за період з 1975 року по 2016 рік [3].

Крім того, внаслідок зростання впливу негативних факторів зовнішнього середовища та поширеністю куріння, старінням населення в економічно розвинутих країнах зростає не тільки кількість хворих на ССЗ, але й чисельність пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), яка за прогнозом становитиме 4 мільйони до 2030 року [4].

Отже, ІХС, ХОЗЛ та ожиріння є важливими проблемами сьогодення між якими існує тісний патогенетичний взаємозв'язок, який визначає клінічні прояви захворювання за умов коморбідності.

На сьогоднішній день сформована концепція ендотеліальної дисфункції (ЕД) як провідної ланки патогенезу багатьох хронічних захворювань [5,6,7]. Розвиток ЕД пов'язаний з впливом гіпоксії, локальної ішемії або тромбозу, активації процесів пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ). У процесах формування атеросклеротичного ураження судин значна роль належить гемостатичній (внаслідок зниження тромборезистентності судин) та адгезивній (внаслідок експресії ендотеліальних молекул адгезії, таких як ICAM1, VCAM1) формам ЕД [5,6]. Хоча дані щодо розчинних молекул міжклітинної адгезії суперечливі і не можуть вважатися специфічними маркерами ЕД при ССЗ, зокрема при ІХС [6]. У хворих з ХОЗЛ та супутнім ожирінням ЕД проявляється у вигляді підвищення рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1), sVCAM-1 та зниження концентрації метаболітів монооксиду нітрогену (нітратів/нітритів) у крові [7].

На сьогоднішній день одними із ефективних методів оцінки вазомоторної функції ендотелію є визначення ендотелію-залежної вазодилатації судин

(ЕЗВД), ригідності судинної стінки та поширеності пульсової хвилі [6].

Зокрема, у пацієнтів з ІХС та ХОЗЛ вираженість ЕД була вищою (за даними ЕЗВД судин) у порівнянні з пацієнтами з ІХС, незалежно від її клінічних форм. В результаті отриманих даних Попова М.А. та ін. припускають, що у хворих з ІХС та ХОЗЛ вазодилатуючий ефект хронічної гіпоксії не проявляється у зв'язку з органічними атеросклеротичними змінами судин або через посилення в'язкості крові [8]. Погіршення функції ендотелію у вигляді зниження ЕЗВД плечової артерії спостерігалось і у хворих із збільшення ступеня ожиріння [9].

За умови коморбідного поєднання патологій активність процесів ПОЛ посилюється [10,11]. У хворих з ХОЗЛ та ІХС відмічалось зростання активних похідних тіобарбітурової кислоти (ТБК), порівняно з окремими групами хворих з ІХС та ХОЗЛ та встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем плазменного ЕТ-1 та рівнем активних похідних ТБК [10].

Розвиток супутньої патології у хворих з ХОЗЛ пов'язаний не тільки з розвитком тканинної гіпоксії, оксидативним стресом, ЕД, активацією нейрогуморальних систем, а також із формуванням хронічного системного запалення [12].

Системне запалення у пацієнтів з ХОЗЛ проявляється у вигляді зростання рівня білків гострої фази, таких як С-реактивного протеїну (СРП), фібриногену, а також інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). Внаслідок ураження судин виділяється СРП, який стимулює продукцію ІЛ-6 та ЕТ-1 і пов'язаний з розвитком несприятливих кардіоваскулярних подій в пацієнтів як з ІХС так і без неї [13]. Тому у хворих з ХОЗЛ та ІХС, СРП та рівень фракталіну є діагностичними та прогностичними маркерами ураження ендотелію [14]. Припускається і можлива участь ІЛ-6 у формуванні атеросклеротичної бляшки [15]. У хворих з ХОЗЛ та ожирінням показники системного запалення (ІЛ-6, лептин, туморнекротизуючий фактор-альфа (ТНФ-α), СРП) були вищими у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла [16].

Відомо, що у хворих з ХОЗЛ спостерігається зростання концентрації атріального (тип А) та мозкового (тип В) натрій-уретичного пептиду (NT-proBNP) та Т-тропоніну [17]. Chiara Caselli et al. вважають, що відносно збільшення циркулюючого Т-тропоніну найбільше відображає процеси атеросклеротичного ураження коронарних судин. Зростання циркулюючого NT-proBNP автори більше пов'язують з розвитком ішемії міокарда та субклінічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), що може бути наслідком хронічного ішемічного процесу [18].

Значний вплив на розвиток хронічного системного запалення та інтермітуючу гіпоксію мають адипоцитокіни, які продукуються жировою тканиною. Зокрема, при ожирінні резистин внаслідок впливу на зростання вмісту ET-1 та зниження оксиду азоту сприяє формуванню ЕД, розвитку тромбозу та стимулюванню синтезу ТНФ-а та ІЛ-6 [12]. Крім того, ET-1 володіє здатністю впливати на формування систолічної дисфункції обох шлуночків серця та підвищення тиску в малому колі кровообігу [19]. Хоча в дослідженні HILDE et al. показано, що зміни які пов'язані з ремоделюванням правого шлуночка (ПШ), а саме розвиток помірної гіпертрофії та дилатації, зменшення систолічної функції були присутні у хворих з ХОЗЛ навіть за умов нормального тиску в легеневої артерії (ЛА) [20]. У хворих з ХОЗЛ бронхіальна обструкція, гіпоксемія та тютюнопаління також мають негативний вплив на порушення систолічної функції ЛШ, що підтверджує наявність кореляції між об'ємом форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) та фракцією викиду (ФВ) [21].

Перебіг ХОЗЛ та ІХС проявляється порушенням мікроциркуляції в легенях та міокарді та формуванні вентиляційної, гемодинамічної та тканинної гіпоксії, збільшенням навантаження на праві відділи серця, зміною ФВ та прогресуванням ішемії міокарда, що призводить до коронарної та легеневої недостатності [19]. Показники функції зовнішнього дихання (ФЗД) у пацієнтів з ХОЗЛ та ІХС були зниженими (ОФВ₁ та форсована життєва ємність легень (ФЖЕЛ), індекс Тіффно, максимальна об'ємна швидкість видиху (МОШ) 25-75% життєвої ємності легень), що свідчить про наростання гіпоксії у даних хворих [22].

Ожиріння також являється незалежним фактором ризику ІХС. Внаслідок збільшення навантаження на серце, вираженої жирової інфільтрації міокарда та механічному тиску периваскулярної жирової тканини на судини знижується скоротлива здатність міокарда [23].

Зі зростанням ІМТ змінюються спірометричні показники функції легень. ОФВ₁ та ФЖЕЛ мали тенденцію до зниження, в той час як резервний об'єм видиху та функціональна залишкова ємність легень знижувалися при зростанні ІМТ. Життєва ємність легень та залишковий об'єм дещо знижувалися чи залишалися незмінними, хоч існують окремі випадки, що зростання ІМТ асоціювалося з помірним зменшенням загального об'єму легень. Можливо це пов'язано з зменшенням розширення грудної клітки. Співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ залишається стабільним. Отже, головний вплив ожиріння здійснюється на легеневі об'ємі, ніж на прохідність дихальних шляхів [16].

Мета-аналіз Guo et al. сімнадцяти досліджень показав наявність взаємозв'язку між ІМТ та рівнем смертності у хворих з ХОЗЛ. Результати свідчили, що люди з надмірною масою тіла мали нижчий рівень смертності. Найменший ризик смертності був у хворих з ІМТ 30 кг/м², найвищий – у пацієнтів з ХОЗЛ та ІМТ <21,75 кг/м² [24]. Spelta et al у детальному аналізі останніх даних відзначили протективну роль ожиріння та надмірної маси тіла у хворих з більш вираженим рівнем обструкції (нижчим ОФВ₁). Автори припускають, що можлива причина "парадоксу ожиріння" у хворих з ХОЗЛ пов'язана із зміною м'язової

маси та рестриктивними порушеннями, ніж з ІМТ та обструкцією дихальних шляхів [16].

Незважаючи на сильний взаємозв'язок між ожирінням та ризиком ССЗ, останнім часом все більше досліджень демонструють "парадокс ожиріння" у пацієнтів з ССЗ. Це явище характеризується кращим прогнозом для пацієнтів з надмірною масою тіла та легким ступенем ожирінням (ІМТ <35 кг/м²) [25].

Сумарний аналіз великих когортних досліджень McAuley et al. встановив, що пацієнти з кардіоваскулярними захворюваннями з високим рівнем фізичної підготовленості мали кращий прогноз стосовно життя у порівнянні з хворими з нижчими показниками за умов однакового ІМТ. "Парадокс ожиріння" зберігався у осіб з низьким компонентом фізичної підготовленості незалежно від методу оцінки жирової маси (ІМТ, об'єм талії, %жиру). Згідно з аналізом даних п'яти великих когортних досліджень (30,104 пацієнтів, з них 87% склали чоловіки) з високим рівнем фізичної підготовленості "парадокс ожиріння" був відсутній у трьох з них, а в інший двох – підтвердився [26].

Останнім часом велика увага приділяється визначенню кількості еозинофілів у крові хворих з ХОЗЛ. Але дані дещо суперечливі. Окремі дослідження у пацієнтів з ХОЗЛ вказують на те, що зростання кількості еозинофілів ≥ 300 , 400, 500 кл/мкл протягом року характеризується більшою кількістю загострень [27]. Інший автор вказує на відсутність зв'язку між рівнем еозинофілів та кількістю загострень, легеневиими показниками [28].

Singh D. et al. у результаті отриманих даних відзначили вплив кількості еозинофілів на формування емфіземи легень у хворих з ХОЗЛ. Автори вважають, що у групі хворих з ХОЗЛ та рівнем еозинофілів $\geq 2\%$ зростання ОФВ₁ та кращі показники суб'єктивної оцінки функції зовнішнього дихання (за даними опитувальника госпіталю Святого Георгія, модифікованої шкали задишки Медичної дослідницької ради) були пов'язані з меншою участю нейтрофілів у запаленні порівняно з групою пацієнтів з рівнем еозинофілів <2% [29].

Важливим хемоатрактантом, який бере участь у мобілізації еозинофілів з кісткового мозку є еотаксин [30]. Окремі автори пов'язують взаємозв'язок еотаксину більше з нейтрофільним запаленням, чим з еозинофільним [30,31].

Adnan A. M. et al. (2013) припускали про можливий вплив еотаксину на вивільнення еозинофільного катіонного протеїну (ECP) з еозинофілів та його негативний вплив на показники функції легень у хворих з ХОЗЛ, а саме на зменшення ОФВ₁ [30]. Інше дослідження Bradford E. et al (2017), яке включало 3000 пацієнтів, підтвердило негативний вплив рівня еотаксину на погіршення показників функції дихання (зниження ОФВ₁ та ОФВ₁/ФЖЕЛ) у хворих з ХОЗЛ та зростання його рівня у пацієнтів з важким перебігом захворювання [31].

Відомо, що гранули еозинофілів містять специфічні катіонні білки, такі як: основний білок (MBR), ECP, еозинофільний нейротоксин (EDN) та еозинофільну пероксидазу (EPO). Вони володіють цитотоксичним ефектом на епітелій легеневої тканини та сприяють виділенню запальних цитокінів, а саме інтелейкіну-5

(IL-5). Він бере участь у проліферації, диференціації та дозріванні еозинофілів [32].

Зв'язування IL-5 з відповідним рецептором IL-5R на клітинах-мішенях індукує швидке фосфорилування тирозину і активацію різних сигнальних молекул, зокрема янус-кінази-2 (JAK2) [33]. JAK2 є посередником гранулоцитарно-макрофагально-колонієстимулюючого фактору, еритропоєтину та тромбопоєтину. Використання інгібіторів янус-кінази у лікуванні хворих з ХОЗЛ має можливу протизапальну дію, але обмежене застосування через те, що при системному введенні через JAK2 у хворих виникає панцитопенія. Barnes P. J. вважає, щоб досягти певного ефекту у лікуванні хворих з ХОЗЛ необхідно використовувати інгаляційні інгібітори янус-кінази, ефективність використання яких вивчається [34].

На сьогоднішній день також проводяться дослідження щодо застосування таких препаратів як меролізумаб, резлізумаб (гуманізовані моноклональні антитіла до IL-5) та бенралізумаб (антитіла до альфа-субодиниці рецептора IL-5) у пацієнтів з ХОЗЛ з еозинофілією як у мокротинні, так і в крові [35].

Окрім того, участь еозинофілів та інших цитокінів вивчається у формуванні атеросклеротичної бляшки у хворих з ІХС. ESR як маркер еозинофільної активності не відображає нестабільність бляшки, але має певне прогностичне значення щодо збільшення її розмірів [36]. Ping Jiang et al. (2015), Cesar Rios-Navarro et al. (2018) у своїх дослідженнях асоціювали зниження рівня еозинофілів у периферичній крові з наявністю міокардіального ушкодження та рівень еозинофілів нижче 40 кл/мкл – з високим ризиком розвитку кардіоваскулярних подій. Автори це пояснюють міграцією еозинофілів у зону інфаркту та вивільненням потужних медіаторів (IL-5, еотаксин), які індукують стійку проліферацію еозинофілів, активацію і міграцію в зону інфаркту [36,37].

Певна роль належить еозинофілам у регуляції енергетичного метаболізму через альтернативну активацію макрофагів (ААМ), впливаючи на зменшення запалення у жировій тканині. Окремі дослідження припускали, що продукція еозинофілів у кістковому мозку та їх накопичення в білій жировій тканині значною мірою контролюється IL-5 [37,38]. Автори вважають, що основним джерелом IL-5 є окрема популяція, вроджені клітини лімфоїдного типу 2 (ILC2s), яка сприяє накопиченню еозинофілів і ААМ. У дослідженнях проведених на щурах показано, що внаслідок делеції ILC2s виникає дефіцит IL-5, що призводить до погіршення накопичення еозинофілів у висцеральній жировій тканині та до розвитку метаболічної дисфункції і ожиріння [37,38]. Отже, вказані дослідження ідентифікують еозинофіли як нові мішені для розробки методів лікування ожиріння та пов'язаних з ними серцево-судинних ускладнень [39].

За умов можливого спільного патогенетичного поєднання ІХС, ХОЗЛ та ожиріння виникає необхід-

ність пошуку препарату, який мав би позитивний вплив на клінічний перебіг захворювання у даної групи пацієнтів.

На сьогоднішній день увагу привертає антиангінальний препарат ранолазин, який використовується у лікуванні ІХС. Останні дані щодо його використання у пацієнтів із стабільною стенокардією напруги були пов'язані з підвищенням толерантності до фізичних навантажень, зменшенням кількості нападів та потреби в нітрогліцерині [40]. Відмічені дані і щодо зростання ФВ ЛШ у хворих з хронічною ІХС та зниженою ФВ протягом 8 тижнів застосування ранолазину у дозі 500 мг [41]. Виявлений вплив ранолазину на ендотеліозалежну та ендотелінезалежну вазодилатацію судин свідчить про його участь у процесах зниження прогресування атеросклерозу у хворих з стабільною ІХС [42]. На сьогоднішній день є дані щодо протизапальних властивостей ранолазину, а саме вплив на рівень СРП, ІЛ-6, але дослідження невеликі. Останнє з них проведене на щурах відзначило важливу роль препарату у процесах системного запалення [43]. Відомі і дані, що препарат знижує ІМТ уже після 12 тижнів його застосування [42]. Щодо використання ранолазину у хворих з ХОЗЛ дані не вивчені. Але наявні окремі невеликі дослідження щодо впливу на зростання викиду лівого на правих шлуночків серця, кінцевого діастолічного об'єму ЛШ у порівнянні з плацебо у хворих з наявною легеневою гіпертензією та зниженою функцією правого шлуночка (ФВ<45%) [44].

Отже, в результаті аналізу даних літератури можна припустити, що одними із спільних ланок патогенезу ІХС, ХОЗЛ та ожиріння є оксидативний стрес, хронічне системне запалення та розвиток ЕД. Але можливо існують і інші патогенетичні механізми, які об'єднують дані коморбідні захворювання. Наприклад, роль еозинофілів у поєднаному перебігу вказаних патологій невідома та досить суперечлива. Також значний вплив на погіршення клінічного перебігу захворювання у таких пацієнтів відіграє гіпоксія, яка наростає за умов зростання рівня абдомінального жиру, погіршення ступеня бронхіальної прохідності та недостатнього забезпечення клітин міокарда киснем через атеросклеротичне звуження коронарних судин.

Перспективним в дослідженні даних коморбідних патологій є пошук препарату, який б здійснював вплив на зменшення проявів гіпоксії, оксидативного стресу, системного запалення, покращення клітинного метаболізму у пацієнтів з ІХС, ХОЗЛ та ожирінням. Можливо, таким препаратом є ранолазин, який на сьогоднішній день використовується у лікуванні стабільної стенокардії напруги та сприяє зниженню маси тіла. Дані щодо його впливу на бронхіальну прохідність не відомі. Тому робота у даному напрямку дослідження є перспективною, особливо у групі хворих з даними коморбідними патологіями.

Література

1. VOZ. Serdechno-sosudistye zabolovaniya [Internet]. Citirovano [2017 17 travnja]. Dostupno: [https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [in Russian].
2. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1151-210.
3. VOZ. Ozhirenie i izbytochnyj ves [Internet]. Citirovano [2018 16 fevralya]. Dostupno: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [in Russian].

4. Ullah R, Ashraf S. Chronic obstructive lung disease: A rising problem for the world! Pak J Chest Med. 2017;23(4):130-3.
5. Mel'nikova JS, Makarova TP. Jendotelial'naja disfunkcija kak central'noe zveno patogeneza hronicheskikh boleznej. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2015;96(4):659-65. [in Russian].
6. Vasina LV, Petrishhev NN, Vlasov TD. Jendotelial'naja disfunkcija i ee osnovnye markery. Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija. 2017;16(1):4-15. [in Russian].
7. Stupnic'ka GJ. Endotelial'na disfunkcija u hvorih na hronichne obstruktivne zahvorjuvannja legen' zalezno vid nutritivnogo statusu. Aktual'ni problemi suchasnoj medicini: Visnik ukrajns'koi medichnoi stomatologichnoi akademii. 2014;14(4(48)):103-8. [in Ukrainian].
8. Popova MA, Dolgoplova DA, Terent'eva NN. Osobennosti jendotelial'noj disfunkcii u bol'nyh ishemicheskoy bolezni'ju serdca, protekajushhej v komorbidnosti s hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'ju legkih. Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal. 2016;1:32-9. [in Russian].
9. Lyndina ML, Shishkin AN. Klinicheskie osobennosti jendotelial'noj disfunkcii pri ozhirenii i rol' faktora kurenija. Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija. 2018;17(2):18-25. [in Russian].
10. Hackett TL, Scarci M, Zheng L, Tan W, Treasure T, Warner JA. Oxidative modification of albumin in the parenchymal lung tissue of current smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2010 Dec 22;11:180.
11. Polunina OS, Ahmineeva AH, Voronina LP, Sevost'janova IV, Polunina EA. Perekisnoe okislenie lipidov pri sochetannoj respiratorno-kardial'noj patologii. Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2014;9(2):74-80. [in Russian].
12. Tanchenko OA, Naryshkina SV. Ozhirenie, metabolicheskie narushenija i arterial'naja gipertonija u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'ju legkih: sovremennye predstavlenija o komorbidnosti (obzor literatury). Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija. 2016;59:109-18. [in Russian].
13. Campo G, Pavasini R, Malagù M, Mascetti S, Biscaglia S, Ceconi C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. Cardiovasc Drugs Ther. 2015 Apr;29(2):147-57.
14. Ahmineeva AH, Polunina OS, Sevost'janova IV, Voronina LP. Patogeneticheskie osobennosti disfunkcii jendotelija pri respiratorno-kardial'noj komorbidnosti. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2014;4(146):11-5. [in Russian].
15. Maclay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD. Chest. 2013;143:798-807.
16. Spelta F, Fratta Pasini AM, Cazzoletti L, Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. Eat Weight Disord. 2018 Feb;23(1):15-22.
17. Nikitin VA, Vasil'eva LV, Tolstyh EM, Nogovicynai AS. Rol' sistemnogo vospalenija v razvitii komorbidnosti pri hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih. Tuberkulez i bolezni legkih. 2017;95(6):61-6. [in Russian].
18. Caselli C, Prontera C, Liga R, De Graaf MA, Gaemperli O, Lorenzoni V, Caselli C, et al. Effect of coronary atherosclerosis and myocardial ischemia on plasma levels of high-sensitivity troponin T and NT-proBNP in patients with stable angina. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016 Apr;36(4):757-64.
19. Treumova SI, Petrov EE, Burmak JG, Ivanic'ka TA. Hronichne obstruktivne zahvorjuvannja legen' i ishemichna hvoroba serdca: problemi komorbidnosti (ogljad literaturi). Visnik problem biologii i medicini. 2017;3(4):66-78. [in Ukrainian].
20. Hilde JM, Skjørtten I, Grøtta OJ, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, et al. Right ventricular dysfunction and remodeling in chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1103-11.
21. Mamaeva MG, Sobko EA, Kraposhina AJ, Solov'eva IA, Logacheva NS, Jeydemiller NS, i dr. Klinikopatogeneticheskie aspekty formirovanija arterial'noj rigidnosti i remodelirovanija levyh otdelov serdca pri sochetanii hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih i ishemicheskoy bolezni serdca. Pul'monologija. 2015;5:5-10. [in Russian].
22. Cvetikova LN, Chernyh JN, Petrenko ON. Proizvodnye gemoglobina i indeks ishemii miokarda u bol'nyh HOBL s soputstvujushhej ishemicheskoy bolezni'ju serdca. Jelektronnyj nauchno-obrazovatel'nyj vestnik «Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke». 2015;17(6):17-23. [in Russian].
23. Shakirova OV, Slesarenko NA. Ozhirenie kak factor razvitija zabolevanij kardiorespiratornoj sistemy. Zdorov'e. Medicinskaja jekologija. Nauka. 2018;2(74):27-31. [in Russian].
24. Guo Y, Zhang T, Wang Z, Yu F, Xu Q, Guo W, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Medicine (Baltimore). 2016 Jul;95(28):e4225.
25. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. Cir Res. 2016 May 27;118(11):1752-70.
26. McAuley PA, Beavers KM. Contribution of cardiorespiratory fitness to the obesity paradox. Prog. Cardiovasc. Dis. 2014;56:434-40.
27. Zeiger RS, Tran TN, Butler RK, Schatz M, Li Q, Khatry DB, et al. Relationship of blood eosinophil count to exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018 May-Jun;6(3):944-54.
28. Zysman M, Deslee G, Caillaud D, Chanez P, Escamilla R, Court-Fortune I, et al. Relationship between blood eosinophils, clinical characteristics, and mortality in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 Jun 20;12:1819-24.
29. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agusti A, Tal-Singer R, et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. Eur Respir J. 2014 Dec;44(6):1697-700.
30. Adnan AM, Ammar AZ, Khalil K. Role of eotaxin in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Int J Pharm Sci Rev Res. 2013;21(1):10-4.
31. Bradford E, Jacobson S, Varasteh J, Comellas AP, Woodruff P, O'Neal W, et al. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD. Respir Res. 2017 Oct 24;18(1):180.
32. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Ther Adv Chronic Dis. 2016 Jan;7(1):34-51.
33. Yanagibashi T, Satoh M, Nagai Y, Koike M, Takatsu K. Allergic diseases: From bench to clinic-Contribution of the discovery of interleukin-5. Cytokine. 2017 Oct;98:59-70.
34. Barnes PJ. Kinases as novel therapeutic targets in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol Rev. 2016 Jul;68(3):788-815.
35. Bel EH, Ten Brinke A. New anti-eosinophil drugs for asthma and COPD: targeting the trait! Chest. 2017 Dec;152(6):1276-82.
36. Xia GL, Wang YK, Huang ZQ. The correlation of serum myeloid-related protein-8/14 and eosinophil cationic protein in patients with coronary artery disease. Biomed Res Int. 2016;4980251.
37. Molofsky AB, Nussbaum JC, Liang HE, Van Dyken SJ, Cheng LE, Mohapatra A, et al. Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. J Exp Med. 2013 Mar 11;210(3):535-49.
38. Zhang Y, Yang P, Cui R, Zhang M, Li H, Qian C, et al. Eosinophils reduce chronic inflammation in adipose tissue by secreting Th2 cytokines and promoting M2 macrophages polarization. Int J Endocrinol. 2015;2015:565760.
39. Withers SB, Forman R, Meza-Perez S, Sorobetea D, Sitnik K, Hopwood T, et al. Eosinophils are key regulators of perivascular adipose tissue and vascular functionality. Sci Rep. 2017 Mar 17;7:44571.
40. Dmitrieva IS, Kravchenko EV. Lekarstvennoe sredstvo ranolazin v terapii stabil'noj stenokardii. Kardiologija v Belarusi. 2017;9(4):719-33. [in Russian].
41. Doss CRMP. Effect of ranolazine on improvement of left ventricular dysfunction in patients with chronic stable angina: A randomized controlled clinical trial. Journal of Clinical and Preventive Cardiology. 2018;7(1):17-21.
42. Rehberger-Likoza A, Šebeštin M. Influence of trimetazidine and ranolazine on endothelial function in patients with ischemic heart disease. Coronary artery disease. 2015;26(8):651-6.
43. Naveena R, Hashikar NK, Davangeri R, Majagi SI. Effect of anti-inflammatory activity of ranolazine in rat model of inflammation. Indian J Med Res. 2018;148(6):743-7.
44. Han Y, Forfia PR, Vaidya A, Mazurek JA, Park MH, Ramani G, et al. Ranolazine and Right Ventricular Function in Patients with Pulmonary Hypertension. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2018;197:A7583.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ПРИ ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ОЖИРІННЯМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Неміш І. Л., Ступницька Г. Я., Федів О. І.

Резюме. В результаті проведеного огляду літератури можна припустити, що одними з важливих патогенетичних механізмів, які об'єднують ІХС, ХОЗЛ та ожиріння є розвиток ендотеліальної дисфункції, хронічного системного запалення та оксидативного стресу. Також на сьогоднішній день увага багатьох науковців зосереджена над участю еозинофілів та медіаторів (інтерлейкіну-5 та еотаксину) у формуванні емфіземи легень у хворих з ХОЗЛ, утворенню атеросклеротичної бляшки та участю у процесах енергетичного метаболізму за наявності ожиріння. Дані є досить суперечливими і потребують подальших досліджень. Крім того, перспективним у даному напрямку є пошук препарату, який б здійснював вплив на покращення клінічного перебігу захворювання у даних коморбідних пацієнтів. Можливо таким препаратом є ранолазин, який на сьогоднішній день успішно використовується у лікуванні стабільної ішемічної хвороби серця.

Ключові слова: стабільна ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння, еозинофіли, ранолазин.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОГО ТЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ПРИ СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Немиш И. Л., Ступницкая Г. Я., Федив А. И.

Резюме. В результате проведенного обзора литературы можно предположить, что одними из важных патогенетических механизмов, которые объединяют ИБС, ХОБЛ и ожирения является развитие эндотелиальной дисфункции, хронического системного воспаления и оксидативного стресса. Также на сегодняшний день внимание многих ученых сосредоточено над участием эозинофилов и медиаторов (интерлейкина-5 и эотаксина) в формировании эмфиземы легких у больных с ХОБЛ, образованию атеросклеротической бляшки и участием в процессах энергетического метаболизма при наличии ожирения. Данные достаточно противоречивы и требуют дальнейших исследований. Также перспективным в данном направлении является поиск препарата, который бы осуществлял влияние на улучшение клинического течения заболевания у данных коморбидных пациентов. Возможно таким препаратом является ранолазин, который на сегодняшний день успешно используется в лечении стабильной ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, ожирение, эозинофилы, ранолазин.

PATHOGENETIC FEATURES OF STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES AND OBESITY (LITERATURE REVIEW)

Nemish I. L., Stupnitskaya G. Y., Fediv O. I.

Abstract. The literature review describes the important pathogenetic mechanisms of stable ischemic heart disease (IHD), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and obesity. This problem is very actual nowadays because the number of patients with these comorbid pathologies is rising.

One of the main factors in such patients is hypoxia. It plays an important role in disease impairment in comorbid patients. Hypoxia increases in patients with a high level of abdominal fat, airflow obstruction and insufficient myocardial oxygen supply due to coronary vessels atherosclerosis. As to the literature review, we suppose that some of the important pathogenetic mechanisms of IHD, COPD, and obesity are: endothelial dysfunction, chronic systemic inflammation, and oxidative stress.

“Obesity paradox” is also one of the discussible questions in overweight COPD patients and patients with cardiovascular diseases. Also, many scientists focus their attention on the eosinophils participation in the pathogenesis in COPD, cardiovascular diseases and obesity. There are some researches about eosinophils and its mediators (interleukin-5 and eotaxin) participation in pulmonary emphysema formation in COPD patients, atherosclerotic plaque formation and participation in the energy metabolism in obesity patients. Also, there are some findings of anti-interleukin-5 treatment. Research is being conducted in order to receive the results of mepolizumab, reslizumab (humanized monoclonal antibodies to IL-5), and benralizumab (antibodies to the alpha subunit of the IL-5 receptor) treatment in COPD patients with eosinophilia in sputum and blood. These data are quite controversial and need further studies.

Comorbid patients are difficult in treatment. That's why it will be useful to find the drug with an impact on the clinical course without unsuspected side effects. We suppose that it may be an antianginal drug ranolazine. Today it is used in coronary artery disease treatment, especially in patients with stable angina pectoris. This drug increases tolerance to exercise intensity, reduces chest pain intensity and nitroglycerin intake. Also, there are some results in losing body weight after three months of treatment. The results of ranolazine influence on airflow obstruction are unknown. That's why we suppose that ranolazine will be effective in IHD, COPD, and obesity patients. But this drug needs further investigations.

Key words: stable ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, obesity, eosinophils, ranolazine.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.
Стаття надійшла 22.08.2019 року