

## ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ КАРДІОПУЛЬМОНАЛЬНІЙ ПОЛІМОРБІДНОСТІ

Проф. М. М. КОЧУЄВА<sup>1</sup>, Г. А. ТИМЧЕНКО<sup>1</sup>, Ю. О. ЗАКІНА<sup>1</sup>,  
канд. мед. наук А. В. РОГОЖИН<sup>1</sup>, доц. Г. І. КОЧУЄВ<sup>1</sup>, В. Г. ПСАРЬОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти,  
<sup>2</sup> Сумський державний університет, Україна

**Наведено результати дослідження особливостей стану медіаторів запалення при поєднаній патології – бронхіальній астмі та хронічному обструктивному захворюванні легень на тлі гіпертонічної хвороби. Установлено, що в основі їх коморбідності лежить поглиблення процесів запалення, а в групі хворих на астму – хронічне обструктивне захворювання легень – перехрестний синдром на тлі гіпертонічної хвороби відзначено максимальні рівні еозинофілії і вмісту в крові лейкотрієна В<sub>4</sub>.**

*Ключові слова:* бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень, астма – хронічне обструктивне захворювання легень – перехрест, гіпертонічна хвороба, лейкотрієн В<sub>4</sub>.

Хронічні захворювання легень є серйозною проблемою сучасної медицини, що зумовлено їх широким розповсюдженням і високими показниками інвалідності та смертності. У їхній структурі провідні позиції займають хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та бронхіальна астма (БА) [1]. Однак у великій кількості хворих, особливо віком старше 40 років та із супровідним тютюнопалінням в анамнезі спостерігається поєднання симптомів БА та ХОЗЛ, за даними різних авторів, у 15–55% випадків. Для позначення цього стану використовувався термін «Астма – ХОЗЛ – перехрестний синдром», а згодом – «Астма – ХОЗЛ – перехрест» (АХП) [2]. У 2014 р. оприлюднено спільний документ GINA (Global Initiative for Asthma) та GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases), у якому АХП характеризується як постійне обмеження легеневої функції з певними властивостями БА і ХОЗЛ [2].

Найчастіше хронічні бронхообструктивні захворювання легень (ХБЗЛ) асоціюються із серцево-судинними, здебільшого ішемічною хворобою серця (ІХС), хронічною серцевою недостатністю (ХСН), фібриляцією передсердь та гіпертонічною хворобою (ГХ). Згідно з даними літератури частота поєднання ХБЗЛ і ГХ досягає 27% [3]. Коморбідність ХБЗЛ та ГХ є важливою медико-соціальною проблемою через зростання захворюваності, тяжкість ускладнень, тенденцію до підвищення показника смертності, втрату працездатності пацієнтів [3].

Ключова роль у генезі ХБЗЛ належить розвитку хронічного місцевого та системного запалення, у процес якого залучаються всі морфологічні структури бронхів, паренхіми легень і легневих судин. Учасниками запалення при ХОЗЛ і БА є нейтрофіли, Т-лімфоцити, альвеолярні макрофаги, вільні радикали кисню, цитокіни, хемокіни, протеази та

ін. [4]. Великий інтерес фахівців становить лейкотрієн В<sub>4</sub> (ЛТВ<sub>4</sub>), що є метаболітом арахідонової кислоти і синтезується за рахунок дії цитозольної фосфоліпази А<sub>2</sub>, 5-ліпоксигенази та лейкотрієн-А<sub>4</sub>-гідролази. Дані попередніх досліджень довели роль ЛТВ<sub>4</sub> як потужного хемоатрактанту, що задіяний у запальній відповіді при деяких аутоімунних захворюваннях, у тому числі БА [5]. Водночас підкреслено значення цієї речовини у таких станах, як атеросклероз, ожиріння, ішемічний інсульт та легенева гіпертензія [6–9]. У дослідженнях [10, 11] було встановлено зв'язок між артеріальною гіпертензією та хронічним системним запаленням. При системному запаленні підвищується концентрація лейкоцитів, які, у свою чергу, звільняють цитокіни та хемокіни, що впливають на активність нейронів і регуляцію артеріального тиску (АТ) на рівні ядра сагітального шляху довгастого мозку та паравентрикулярного ядра гіпоталамусу [12]. Можна припустити, що поєднання ХБЗЛ та ГХ призведе до сумарної патологічних процесів та більш ускладненого перебігу захворювань. Однак на сьогодні залишаються не вивченими як роль основних маркерів запалення, у тому числі й ЛТВ<sub>4</sub>, у патогенезі БА, ХОЗЛ та АХП на тлі ГХ, так і їхній вплив на перебіг захворювання.

Мета цього дослідження – вивчити стан показників системного запалення у хворих із БА, ХОЗЛ та їх поєднанням на тлі ГХ.

Роботу виконано на базі пульмонологічного відділення Харківської міської клінічної лікарні № 13. Для участі у дослідженні було відібрано 76 пацієнтів із БА, ХОЗЛ та їх поєднанням (АХП) на тлі ГХ (39 чоловіків та 37 жінок), а також 15 здорових добровольців, що становили групу контролю. Захворювання діагностували на підставі даних анамнезу, об'єктивного огляду, спірометрії з виконанням стандартного тесту на зворотність бронхіальної обструкції (ЗБО) з інгаляцією 400 мкг

сальбутамолу і лабораторного дослідження. Обстеження проводилося у період ремісії, який характеризувався стабільними клінічними симптомами та показниками функції зовнішнього дихання. Критеріями виключення з дослідження були: ожиріння, цукровий діабет, хронічні інфекційні, системні, онкологічні та психічні захворювання, ХСН із фракцією викиду лівого шлуночка менше 50%, присутність в анамнезі інфаркту міокарда, інсульту й ознак ІХС, клапанних регургітацій вище 2-го ступеня, неконтрольований перебіг ГХ. У діагностиці АХП використовувалися критерії, рекомендовані спільним документом GINA та GOLD з діагностики бронхообструктивних захворювань (Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma, COPD and Asthma COPD Overlap Syndrome) від 2015 р. [2] та критерії American Thorax Society (ATS) (діагноз базувався на наявності всіх трьох великих критеріїв та принаймні одного малого) [13]. До великих критеріїв належать: постійне обмеження потоку повітря та вік пацієнта старше 40 років, паління понад 10 років або еквівалент забруднення повітря, а також документована історія астми до 40 років або ЗБО > 400 мл; до малих — документована історія атопії або алергічного риніту, два окремі тести на ЗБО > 12% та 200 мл, кількість еозинофілів у крові  $\geq 300$ /мкл. ХОЗЛ діагностували згідно з Глобальною стратегією діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ (GOLD, 2018) [14]. Усі пацієнти з АХП та ХОЗЛ мали II та III ступінь порушення легеневої функції за GOLD. До дослідження залучалися пацієнти з GX I і II ступенів, що визначалася відповідно до загальноприйнятої класифікації рівнів АТ (згідно з рекомендаціями ESH/ESC). Обстеження хворих включало клінічні методи — аналіз скарг та анамнезу, стандартне клінічне обстеження із вимірюванням АТ та частоти серцевих скорочень (ЧСС), антропометричне дослідження із визначенням індексу маси тіла (ІМТ), спірометричне дослідження з тестом ЗБО з інгаляцією 400 мкг сальбутамолу за допомогою комп'ютерної системи SPIROLAB (виробництва НДІ «ХАІ-Медіка», Харків), дослідження клінічного аналізу крові з лейкоцитограмою та визначення імуноферментним методом сироваткового рівня ейкозаноїду LTB<sub>4</sub>.

Отримані дані оброблялися з використанням прикладної програми Statistica. Кількісні дані подано у вигляді середніх значень (M) та стандартних відхилень (SD). Для опису якісної варіації використовували частоту, з якою траплялись ознаки, що оцінювалися в групі. Критичне значення рівня статистичної значущості при перевірці нульових гіпотез дорівнювало 0,05. Для порівняння центральних параметрів груп використовувалися параметричні і непараметричні методи: *t*-критерій Стьюдента, тести Вілкоксона (*W*) і Манна — Уїтні. Для попарного порівняння груп використовувалися критерій *U* Манна — Уїтні, для порівняння частоти тієї чи іншої ознаки при проведенні частот-

ного аналізу в групах використовували критерій Пірсона  $\chi^2$ .

Згідно з критеріями включення хворих було розподілено на чотири групи та групу контролю (табл. 1).

До першої групи увійшли 19 пацієнтів з АХП на тлі GX (10 (52,6%) чоловіків і 9 (47,4%) жінок), до другої — 21 із БА на тлі GX (10 (47,6%) чоловіків та 11 (52,4%) жінок), до третьої — 18 (10 (55,6%) чоловіків та 8 (44,4%) жінок) із ХОЗЛ та GX, до четвертої — 18 (9 (50,0%) чоловіків та 9 (50,0%) жінок) — лише з GX. Групу контролю становили 15 здорових осіб (8 (53,3%) чоловіків і 7 (46,7%) жінок).

Проведений порівняльний аналіз не установив достовірних розбіжностей за гендерним складом між групами обстежених хворих, а також із групою контролю. За віковими характеристиками групи також були співставними між собою ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

При оцінці статусу паління обстежених хворих було установлено, що його наявність у теперішній час у четвертій групі становило 3 (16,7%), тобто зустрічалося значно рідше, ніж у групах пацієнтів із ХОЗЛ (12 (66,7%) ( $\chi^2_{3-4} 7,31$ ;  $p_{3-4} = 0,007$ )) та з БА (12 (57,1%) ( $\chi^2_{2-4} 5,11$ ;  $p_{2-4} = 0,011$ )). Найбільший індекс паління зафіксовано у третій групі, і він високо достовірно відрізнявся не лише від четвертої групи, але й першої та другої.

У групі пацієнтів із ХОЗЛ спостерігалися нижчі показники об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) та співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ (форсована життєва ємність легень) порівняно з групою хворих на АХП, у групі обстежених лише із GX спірометричні показники перебували у межах вікової норми. Пацієнти з третьої групи мали достовірно нижчі показники ЗБО порівняно з першою групою (табл. 1).

Кількість хворих із I та II ступенем GX у групах була порівнянна, однак найнижчий АТ відзначено у пацієнтів із БА, у першій та третій групах АТ був вищий не лише порівняно з контролем, але й із другою групою. ЧСС у всіх пацієнтів клінічних груп була вищою, ніж у контролі, але достовірно не відрізнялася між самими групами.

Для оцінки стану системного запалення було проаналізовано показники лейкоцитограми та вміст у крові ейкозаноїду LTB<sub>4</sub> в обстежених хворих та контролі.

Аналіз кількості лейкоцитів та їх процентного складу у хворих різних груп показав, що кількість лейкоцитів крові у групі із ХОЗЛ була достовірно вищою, а відносна кількість лімфоцитів нижчою, ніж у першій та четвертій групах (табл. 2). Водночас підвищення рівня еозинофілів, яке визначалося у хворих із БА та АХП, не було притаманним пацієнтам із ХОЗЛ (табл. 2).

Результати дослідження маркерів системного запалення при ХБЗЛ мають суперечливий характер. Спроба встановити найчутливіші маркери при БА, ХОЗЛ та їх поєднанні не дала однозначних

Клінічна характеристика пацієнтів обстежених груп,  $M \pm SD$ 

Показники	Групи хворих, $M \pm \delta$				Група контролю, $n = 15$
	перша, $n = 19$	друга, $n = 21$	третья, $n = 18$	четверта, $n = 18$	
Вік, роки	55,74±7,27 $p_{1-2} = 0,570$ $p_{1-3} = 0,686$ $p_{1-4} = 0,768$ $p_{1-5} = 0,844$	54,32±8,22 $p_{2-3} = 0,361$ $p_{2-4} = 0,384$ $p_{2-5} = 0,732$	56,80±8,51 $p_{3-4} = 0,873$ $p_{3-5} = 0,582$	56,40±6,18 $p_{4-5} = 0,626$	55,24±7,36
Індекси паління, пачко-роки	18,9±5,43	15,25±6,38 $p_{1-2} = 0,060$	29,74±11,28 $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,0001$	7,3±3,21 $p_{1-4} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,0001$ $p_{3-4} = 0,0001$	—
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,64±5,25 $p_{1-2} = 0,409$ $p_{1-3} = 0,031$ $p_{1-4} = 0,972$ $p_{1-5} = 0,885$	28,4±7,71 $p_{2-3} = 0,012$ $p_{2-4} = 0,517$ $p_{2-5} = 0,427$	22,4±6,19 $p_{3-4} = 0,086$ $p_{3-5} = 0,111$	26,72±8,31 $p_{4-5} = 0,887$	26,32±7,56
ОФВ <sub>1</sub> , % належн.	74,32±13,45 $p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} = 0,084$ $p_{1-4} = 0,008$ $p_{1-5} = 0,003$	95,27±25,21 $p_{2-3} = 0,0003$ $p_{2-4} = 0,875$ $p_{2-5} = 0,541$	62,77±24,73 $p_{3-4} = 0,001$ $p_{3-5} = 0,001$	96,72±31,83 $p_{4-5} = 0,670$	101,32±33,56
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ, %	67,13±25,43 $p_{1-2} = 0,212$ $p_{1-3} = 0,464$ $p_{1-4} = 0,123$ $p_{1-5} = 0,043$	76,72±22,30 $p_{2-3} = 0,027$ $p_{2-4} = 0,704$ $p_{2-5} = 0,386$	61,87±16,59 $p_{3-4} = 0,009$ $p_{3-5} = 0,001$	79,42±21,54 $p_{4-5} = 0,221$	82,38±13,09
Приріст ОФВ <sub>1</sub> , %	13,21±5,27 $p_{1-2} = 0,015$ $p_{1-3} = 0,001$	18,64±7,86 $p_{2-3} = 0,0001$	7,43±4,85	—	—
САТ, мм рт. ст.	138,50±18,61 $p_{1-2} = 0,048$ $p_{1-3} = 0,862$ $p_{1-4} = 0,880$ $p_{1-5} = 0,035$	127,80±14,52 $p_{2-3} = 0,011$ $p_{2-4} = 0,021$ $p_{2-5} = 0,270$	139,41±12,24 $p_{3-4} = 0,993$ $p_{3-5} = 0,036$	139,37±15,96 $p_{4-5} = 0,039$	125,90±9,60
ДАТ, мм рт. ст.	87,44±10,87 $p_{1-2} = 0,095$ $p_{1-3} = 0,583$ $p_{1-4} = 0,943$ $p_{1-5} = 0,003$	81,56±9,81 $p_{2-3} = 0,212$ $p_{2-4} = 0,060$ $p_{2-5} = 0,132$	85,29±12,72 $p_{3-4} = 0,593$ $p_{3-5} = 0,033$	87,21±8,11 $p_{4-5} = 0,001$	76,81±7,96
ЧСС, уд./хв	79,54±9,21 $p_{1-2} = 0,145$ $p_{1-3} = 0,762$ $p_{1-4} = 0,484$ $p_{1-5} = 0,001$	74,28±12,74 $p_{2-3} = 0,330$ $p_{2-4} = 0,442$ $p_{2-5} = 0,050$	78,4±13,27 $p_{3-4} = 0,772$ $p_{3-5} = 0,009$	77,23±10,63 $p_{4-5} = 0,009$	65,11±14,18

результатів. Так, з одного боку, було доведено зв'язок рівня інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) з ОФВ<sub>1</sub> та ризиком розвитку ХОЗЛ [15], з оборотною обструкцією повітряного потоку при БА [15] та можливістю передбачати ризик наявності АХП [15]. Крім того, рівні ІЛ-6 були вищими у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями порівняно з хворими без них, що свідчило про те, що коморбідність призводить до активації системного запалення. Дослідження довели, що

циркулюючий рівень певних запальних маркерів, а саме — фактору некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ), ІЛ-6 та С-реактивного протеїну (СРП) є регульованим і незалежно пов'язаним із ГХ [16]. При АХП рівень ІЛ-6 був вищий, ніж у пацієнтів із БА, але все ще нижче, ніж у хворих на ХОЗЛ. Однак у дослідженні EPISCAN [17], в якому оцінювалися кілька біомаркерів крові, у тому числі фібриноген, СРП, TNF- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8 та нітрит/нітрат (NOx), не було виявлено суттєвих відмінностей у рівнях

Таблиця 2

Показники системного запалення у пацієнтів обстежених груп,  $M \pm SD$ 

Показники	Групи хворих, $M \pm \sigma$				Група контролю, $n = 15$
	перша, $n = 19$	друга, $n = 21$	третя, $n = 18$	четверта, $n = 18$	
Лейкоцити, г/л	6,37±1,21 $p_{1-2} = 0,549$ $p_{1-3} = 0,011$ $p_{1-4} = 0,022$ $p_{1-5} = 0,084$	6,54±1,13 $p_{2-3} = 0,014$ $p_{2-4} = 0,005$ $p_{2-5} = 0,026$	8,30±2,88 $p_{3-4} = 0,0004$ $p_{3-5} = 0,002$	5,43±1,17 $p_{4-5} = 0,653$	5,62±1,23
Нейтрофіли, %	63,29±21,32 $p_{1-2} = 0,320$ $p_{1-3} = 0,436$ $p_{1-4} = 0,486$ $p_{1-5} = 0,387$	56,95±18,45 $p_{2-3} = 0,055$ $p_{2-4} = 0,725$ $p_{2-5} = 0,884$	68,33±17,28 $p_{3-4} = 0,098$ $p_{3-5} = 0,062$	58,92±15,87 $p_{4-5} = 0,825$	57,77±13,25
Лімфоцити, %	33,46±8,49 $p_{1-2} = 0,743$ $p_{1-3} = 0,044$ $p_{1-4} = 0,459$ $p_{1-5} = 0,803$	32,47±10,25 $p_{2-3} = 0,743$ $p_{2-4} = 0,704$ $p_{2-5} = 0,598$	27,63±8,48 $p_{3-4} = 0,231$ $p_{3-5} = 0,035$	31,26±9,36 $p_{4-5} = 0,358$	34,2±8,59
Еозинофіли, %	4,86±1,49 $p_{1-2} = 0,142$ $p_{1-3} = 0,00001$ $p_{1-4} = 0,0003$ $p_{1-5} = 0,0004$	5,58±1,54 $p_{2-3} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,0001$ $p_{2-5} = 0,0001$	2,75±0,95 $p_{3-4} = 0,303$ $p_{3-5} = 0,296$	3,11±1,11 $p_{4-5} = 0,996$	3,11±0,99
ЛТВ4, пг/мл	86,75±32,14 $p_{1-2} = 0,0003$ $p_{1-3} = 0,00001$ $p_{1-4} = 0,00001$ $p_{1-5} = 0,00001$	52,94±21,54 $p_{2-3} = 0,00001$ $p_{2-4} = 0,00001$ $p_{2-5} = 0,00001$	18,45±7,18 $p_{3-4} = 0,0057$ $p_{3-5} = 0,001$	12,27±5,25 $p_{4-5} = 0,230$	10,43±4,65

цих біомаркерів у зразках крові пацієнтів з АХП порівняно з тими, у кого діагностовано ХОЗЛ, за винятком кількості NOx. Таким чином, питання специфічності біомаркерів запалення при ХОЗЛ залишаються дискусійними. Важлива роль у клітинно-молекулярних механізмах регуляції запальних реакцій при БА та ХОЗЛ надається поліненасиченим жирним кислотам та їх біологічно активним киснепохідним (ейкозаноїдам), які проявляють широкий спектр біологічної активності. Ейкозаноїди локально регулюють функції ендотелію, гладеньком'язових клітин, реакції вазодилатації, агрегації тромбоцитів, мікроциркуляцію та запалення [18]. ЛТВ4 — один з основних запальних медіаторів та потужний хемоатрактант для лейкоцитів, що підсилює їх взаємозв'язок із клітинами ендотелію. ЛТВ4 стимулює адгезію та агрегацію лейкоцитів до ендотеліальних клітин, а також притягує гранулоцити та макрофаги до осередка запалення. Більше того, ЛТВ4 може діяти як потужний хемоатрактант для Т-клітин, що причетні до патогенезу артеріальної гіпертензії [19]. Сьогодні доведено значення ЛТВ4 для нейроімунного шляху розвитку спонтанної гіпертензії у щурів, а також показано, що блокування рецепторів до ЛТВ типу 1 (BLT1) призводить до нормалізації АТ [20]. Однак вплив ЛТВ4 на рівень АТ у людини досі залишається не вивченим. Ейкозано-

їди є важливими медіаторами запалення при БА, проте їхня роль при ХОЗЛ також не зрозуміла. Установлено достовірне підвищення рівня ЛТВ4 у сироватці крові хворих із поєднанням БА та ХОЗЛ порівняно з пацієнтами із астмою, ХОЗЛ та здоровими добровольцями [21]. Дослідники [22] отримали подібне та достовірне підвищення рівня ЛТВ4 у конденсаті повітря, що видихається, та мокротинні хворих на ХОЗЛ зі значною ЗБО та пацієнтів із астмою, що палять, порівняно з курцями із групи контролю. У нашому дослідженні рівень ЛТВ4 у хворих із ГХ суттєво не відрізнявся від контролю, підвищувався у пацієнтів з ХОЗЛ на тлі ГХ ( $p = 0,0057$ ) та багатократно зростає у групах з БА і особливо АХП. Таким чином, у сироватці крові хворих на АХП на тлі ГХ спостерігався найвищий рівень ЛТВ4, який істотно перевищував не тільки його вміст у групі ХОЗЛ та ГХ, але й у групі БА та ГХ.

Таким чином, у ході дослідження було зроблено кілька висновків.

У хворих із ХОЗЛ на тлі ГХ спостерігаються специфічні зміни показників системного запалення. Так, для лейкоцитограми при ХОЗЛ характерним є підвищення рівня лейкоцитів при відносно-му зниженні лімфоцитів; водночас при БА та АХП відзначається підвищення рівня еозинофілів, яке не було притаманним хворим із ХОЗЛ.

Сироватковий рівень ЛТВ4 у хворих з ХОЗЛ на тлі ГХ був достовірно вищим, ніж у пацієнтів лише

з ГХ, він зазнавав подальшого зростання у хворих з БА та набував найбільших значень при АХП.

#### Список літератури

1. Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) – Differences and Similarities / V. Cukic, V. Lovre, D. Dragisic, A. Ustamujic // *Materia Socio-Medica*.— 2012.— № 24 (2).— P. 100–105.
2. Asthma-COPD overlap syndrome.— URL: <https://goldcopd.org/asthma-copd-asthma-copd-overlap-syndrome/>
3. Association of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome with coronary artery disease, cardiac dysrhythmia and heart failure: a population-based retrospective cohort study / J. Yeh, Y. Wei, C. Lin, W. Hsu. // *BMJ Open*.— 2017.— № 7 (12).— P. e017657corr1.
4. *Kirkham P. A.* Oxidative stress in COPD / P. A. Kirkham, P. J. Barnes // *Chest*.— 2013.— № 144 (1).— P. 266–273.
5. *Erwin W. G.* Importance of the leukotriene B4-BLT1 and LTB4-BLT2 pathways in asthma / G. W. Erwin // *Seminars in Immunology*.— 2017.— № 33.— P. 44–51.
6. *Aiello R. J.* Leukotriene B4 receptor antagonism reduces monocytic foam cells in mice / R. L. Aiello // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.— 2002.— № 22.— P. 443–449.
7. LTB4 promotes insulin resistance in obese mice by acting on macrophages, hepatocytes and myocytes / P. Li, D. Y. Oh, G. Bandyopadhyay [et al.] // *Nature Medicine*.— 2015.— № 21.— P. 239–247.
8. Genetic variation in members of the leukotriene biosynthesis pathway confer an increased risk of ischemic stroke: a replication study in two independent populations / S. Bevan, M. Dichgans, H. E. Wichmann [et al.] // *Stroke*.— 2008.— № 39.— P. 1109–1114.
9. Blocking macrophage leukotriene b4 prevents endothelial injury and reverses pulmonary hypertension / W. Tian, X. Jiang, R. Tamosiuniene [et al.] // *Science Translational Medicine*.— 2013.— № 5.— P. 200ra117.
10. Genetic mutation of recombination activating gene 1 in Dahl salt-sensitive rats attenuates hypertension and renal damage / D. L. Mattson, H. Lund, C. Guo [et al.] // *Am. J. of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*.— 2013.— № 304.— P. 407–414.
11. Dual activation of TRIF and MyD88 adaptor proteins by angiotensin II evokes opposing effects on pressure, cardiac hypertrophy, and inflammatory gene expression / M. V. Singh, M. Z. Cicha, D. K. Meyerholz [et al.] // *Hypertension*.— 2015.— № 66.— P. 647–656.
12. Toll-like receptor 4 inhibition within the paraventricular nucleus attenuates blood pressure and inflammatory response in a genetic model of hypertension / R. B. Dange, D. Agarwal, R. Teruyama, J. Francis. // *J. of Neuroinflammation*.— 2015.— № 12 (31).— P. 1–14.
13. *Sin D. D.* What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion / D. D. Sin, M. Miravittles, D. M. Mannino // *Eur. Res. J.*— 2016.— № 48.— P. 664–673.
14. GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov.— URL: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf).
15. *Slats A.* Asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap: asthmatic chronic obstructive pulmonary disease or chronic obstructive asthma? / A. Slats, C. Taube // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*.— 2016.— № 10.— P. 57–71.
16. Expression of heat shock protein 70 gene and its correlation with inflammatory markers in essential hypertension / K. Srivastava, R. Narang, J. Bhatia, D. Saluja // *PLoS One*.— 2016.— № 11 (3).— P. e0151060.
17. Characterisation of the overlap COPD-asthma phenotype. Focus on physical activity and health status / M. Miravittles, J. Soriano, J. Ancochea [et al.] // *Respiratory Medicine*.— 2013.— № 107.— P. 1053–1060.
18. Ассоциация метаболизма жирных кислот с системной воспалительной реакцией при хронических заболеваниях органов дыхания / Ю. К. Денисенко, Т. П. Новгородцева, Н. В. Жукова [та др.] // *Биомедицинская химия*.— 2016.— Т. 62 (3).— С. 341–347.
19. Excessive leukotriene B4 in nucleus tractus solitarius is prohypertensive in spontaneously hypertensive rats / H. Waki, E. B. Hendy, C. T. Hindmarch [et al.] // *Hypertension*.— 2013.— № 61.— P. 194–201.
20. Systemic leukotriene B4 receptor antagonist lowers arterial blood pressure and improves autonomic function in the spontaneously hypertensive rat / P. J. Marvar, E. B. Hendy, T. D. Cruise [et al.] // *The J. of Physiology*.— 2016.— № 594.— P. 5975–5989.
21. *Лобанова Е. Г.* Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы / Е. Г. Лобанова, Е. П. Калинина, В. В. Кнышова // *Пульмонология*.— 2014.— № 6.— С. 5–10.
22. Leukotriene B4 in exhaled breath condensate and sputum supernatant in patients with COPD and asthma / K. Kostikas, M. Gaga, G. Papatheodorou [et al.] // *Chest*.— 2005.— № 127 (5).— P. 1553–1559.

### ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ КАРДИОПУЛЬМОНАЛЬНОЙ ПОЛИМОРБИДНОСТИ

М. Н. КОЧУЕВА, А. А. ТИМЧЕНКО, Ю. А. ЗАЙКИНА,  
А. В. РОГОЖИН, Г. И. КОЧУЕВ, В. Г. ПСАРЕВА

**Представлены результаты исследования особенностей состояния медиаторов воспаления при сочетанной патологии — бронхиальной астме и хроническом обструктивном заболевании легких**

на фоне гипертонической болезни. Установлено, что в основе их коморбидности лежит углубление процессов воспаления, а в группе больных с астмой – хроническим обструктивным заболеванием легких – перекрестным синдромом на фоне гипертонической болезни отмечаются максимальные уровни эозинофилии и содержания в крови лейкотриена В<sub>4</sub>.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, хроническое обструктивное заболевание легких, астма – хроническое обструктивное заболевание легких – перекрест, гипертоническая болезнь, лейкотриен В<sub>4</sub>.

#### FEATURES OF INFLAMMATION PROCESSES IN CARDIOPULMONAL POLYMORBIDITY

M. M. KOCHUIEVA, H. A. TYMCHENKO, Yu. A. ZAIKINA,  
A. V. ROHOZHYN, G. I. KOCHUIEV, V. G. PSAROVA

The paper presents the research results on studying the features of inflammation mediators in the combined pathology, i.e. bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease with concomitant arterial hypertension. It has been established that the deepening of inflammation was observed at the base of their comorbidity, and in the group of patients suffering from the asthma – chronic obstructive pulmonary disease – overlap syndrome with concomitant arterial hypertension, the maximal levels of eosinophilia and the content of leukotriene B<sub>4</sub> in blood were found.

*Key words:* bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, asthma – chronic obstructive pulmonary disease – overlap syndrome, arterial hypertension, leukotriene B<sub>4</sub>.

Надійшла 29.10.2018