

Патогенетические партнеры коморбидности хронической обструктивной болезни легких и кардиальной патологии

Представлены современные взгляды на патогенетические факторы коморбидности хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии, что обусловлено более высоким риском неблагоприятного прогноза при их сочетании. Мультидисциплинарность этой проблемы не вызывает сомнений, поскольку полный перечень коморбидности охватывает не только сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инсульт, легочная гипертензия), но и метаболические синдромы, почечную недостаточность, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, остеопороз, заболевания крови и психические расстройства. Анализ данных литературы свидетельствует о доказанной патогенетической значимости гипоксии, табакокурения, окислительного стресса, хронического воспаления и повышенной нейрогуморальной активации в коморбидности заболеваний легких и сердца, что требует комплексного фармакологического воздействия на общие мишени патогенеза.

Ключевые слова:

хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность, гипоксия, курение, окислительный стресс, хроническое воспаление.

Неутешительные прогнозы относительно увеличения частоты хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) базируются как на исследованиях в Европе, так и в регионах Американского континента [7, 41]. Опубликованные в 2013 г. данные в Европейской белой книге легких [21] еще раз подтверждают эту закономерность. Так, среди 28 стран Европы у 23 млн жителей после 40 лет диагностируют ХОБЛ, из которых 1,1 млн госпитализируют, а 150 тыс. умирают ежегодно. Более того, если в 2008 г. среди 10 ведущих причин смерти ХОБЛ занимали 4-е место, то к 2020 г. они займут 3-е место, что может составить 6 млн смертей [21, 22]. Такая ситуация способствует постоянному аудиту ХОБЛ в Европе. Поэтому научный поиск более четких информативных предикторов негативного прогноза продолжается [41], особенно при уточнении разных вариантов фенотипов ХОБЛ. Но если понимание индивидуальных различий течения ХОБЛ среди фенотипов в основном остается в рамках одного этого заболевания, то очевидно, что проблема еще более усложняется в условиях коморбидности ХОБЛ, так как потенциально касается признаков поражения других систем и органов [16].

ХОБЛ сегодня рассматривают как мультидисциплинарную проблему [1, 12, 33, 37] в силу частого сочетания с системным остеопорозом, ожирением, кахексией, анемией, психологическими личностными особенностями с нарастающей деменцией или депрессией, нередко алкоголизмом, миопатией. Более полный перечень охватывает только среди кардиоваскулярной патологии гипертоническую болезнь (ГБ), ише-



**О.А. Яковлева,
Т.Н. Маслоед,
Н.В. Щербенко,
А.А. Клекот**

Винницкий национальный
медицинский университет
имени Н.И. Пирогова

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Яковлева Ольга Олександрівна
д. мед. н., проф., зав. кафедри
клінічної фармації та клінічної
фармакології

21000, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56
Тел. (0432) 52-96-79
E-mail: dr_yakovleva@inbox.ru

Стаття надійшла до редакції
3 червня 2014 р.

мическую болезнь сердца (ИБС), систолическую и диастолическую дисфункцию левого сердца, легочную артериальную гипертензию (ЛАГ), периферические сосудистые и цереброваскулярные болезни, инсульт [16, 33]; среди другой патологии — обструктивное ночное апноэ, диабет и метаболические синдромы, ренальную недостаточность, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЕРХ), рак легкого и инфекции [18].

Однако коморбидность ХОБЛ с сердечно-сосудистой патологией, несомненно, остается наиболее важной, отражая единство кардиореспираторной системы, и становится суммарным интегральным фактором негативного прогноза: ХОБЛ и сердечно-сосудистые болезни (ССБ) рассматриваются как «криминальные партнеры». Анатомо-функциональные связи «легкие—сердце» настолько тесны, что изменения в одном органе неизбежно приводят к аналогичным — в другом [9, 10], так как они связаны общими рисками. Именно коморбидность остается первой среди факторов риска частых обострений ХОБЛ, как известно, каждое из которых приближает необратимый исход.

Факторы риска обострений ХОБЛ

1. Факторы риска амбулаторных реобострений:
 - сопутствующая кардиальная патология;
 - повышение количества визитов к семейному врачу с респираторными проблемами;
 - повышение количества предыдущих обострений;
 - ухудшение степени одышки и нарастание дефицита ОФВ₁;
 - использование кислородотерапии в домашних условиях.
2. Факторы риска госпитализации:
 - доказанная коморбидная патология;
 - нарастание дефицита ОФВ₁;
 - высокая частота предыдущих госпитализаций при обострениях;
 - три или более госпитализаций за предыдущий год.

Даже первое обострение или госпитализация ХОБЛ сопровождается реакцией сердца: так, у больных среднего возраста ($67,8 \pm 8,6$) года отмечены дисфункция миокарда в 64 % случаев, среди них в 27 % — левого желудочка сердца, в 48 % — правого и уже в 19 % — проявления ЛАГ [19].

Патогенетические ассоциации ХОБЛ и ССБ наиболее часто основываются на изучении сочетания с ГБ или ИБС. Тем более что относительно развития и динамики артериальной гипертензии при этих условиях единого мнения нет:

формируется ли она вследствие бронхолегочной патологии или сосуществует с нею по другим путям развития. Среди первых негативных взаимосвязей следует сохранить внимание (несколько утраченное в последние годы) к роли гипоксии. Еще с 40-х годов гипоксия была известна при изучении физиологически целесообразного защитного рефлекса Эйлера—Лильебрандта, который проявляется ограничением кровотока в маловентилируемых зонах легких и альвеолах. Однако кислородотерапией не удается скорректировать гипертензию в легочной артерии при ХОБЛ, что не позволяет исследователям отнести гипоксию к «солирующим факторам» и вынуждает нацеливать на изучение ряда других общих звеньев кардиореспираторной коморбидности [25, 33].

Прогрессирование гипоксии при ХОБЛ все-таки сопровождается неадекватным индивидуальным ответом на физическую нагрузку и легочной гипертензией [4, 5, 28, 30], нарастанием интенсивности одышки и нарушениями вентилиции [29], при ХОБЛ II—IV стадии соответственно на 5, 27 или 53 % [24]. При снижении длительности ходьбы (в 6-минутном тесте) до 100 м риск смерти за ближайшие 2 года достигает 85 %, однако, если дистанция сохраняется более 400 м, риск снижается только до 17—18 %. Гипоксия сопровождается также развитием васкулопатий, нарушениями реологии крови, с возрастанием агрегации тромбоцитов и эритроцитов, нарушениями их деформируемости в капиллярах [36]. Очевидно, что фактор гипоксии в достаточной степени сохраняет свою роль и не может быть исключен из патогенетических каскадов коморбидности.

Роль курения для ХОБЛ и ССБ

Курение — бесспорный роковой фактор, ведущий предиктор смерти: за курением сохраняется третье место в летальности, а риск ИБС даже при пассивном курении увеличивается на 30 %; в XXI веке курение унесет жизни 1 млрд человек. Негативная динамика ОВФ₁ ассоциируется с увеличением скорости пульсовой волны (маркера атерогенеза), а быстрое снижение ОВФ₁ — с приростом аритмий в 3—5 (даже 4—10) раз [1]. Сочетание бронхита и ИБС увеличивает риск смерти на 50 %, причем снижение ОФВ₁ на каждые 10 % вызывает рост риска смерти на 14 % или кардиальной смерти на 28 % [12]. По нашим данным, при изучении анамнеза у госпитализированных больных с обострением ХОБЛ (II или III стадии) как в группе с диагностируемой легочной гипертензией, так и в группе с коморбидной ГБ количество курящих пациентов

достигало соответственно 75,0 и 73,8 %, их стаж курения составлял ($22,25 \pm 1,87$) года при легочной гипертензии и ($36,14 \pm 1,55$) года ($p < 0,001$) при коморбидности, индекс курения соответственно достигал ($21,78 \pm 2,56$) и ($39,61 \pm 1,57$) ($p < 0,001$) пачко-лет при одинаковом среднем возрасте больных в обеих группах — ($50,31 \pm 2,55$) и ($50,86 \pm 2,76$) года. Очевидно, что при коморбидности курение характеризуется большей значимостью [5, 6].

Окислительный стресс, связанный с курением, реализуется через нарушения иммунной системы. Согласно гипотезе E.G. Tzortzaki и N.M. Sifakas, предложенной в 2009 г. [40], сигаретный дым индуцирует окислительный стресс и нестабильность ДНК в эпителиоцитах трахеобронхального дерева, что вызывает в нем мутации. Соответственно, поврежденные клетки не могут быть узнаны дендритными клетками («сторожевые огни» на поверхности эпителия), и тогда активированные дендритные клетки несут извращенную информацию в лимфоидные фолликулы и лимфоузлы, вызывая адаптивный иммунный ответ с развитием хронического воспаления. Пролиферация цитотоксичных CD8⁺ через активацию перфоринов стимулирует каскады реакций эпителия — от апоптоза до клеточной смерти, с участием цитокинов, интерлейкинов (ИЛ) и иммуноглобулина А, при этом еще формируются и аутоиммунные реакции [17]. Дефицит в диете антиоксидантов, овощей и фруктов при преобладании мяса модифицирует снижение ОФВ₁, его отношение к форсированной ЖЕЛ, что недавно доказано авторами в Лондоне и Токио, среди 1551 обследованного мужчины и 1391 женщины [34]. Окислительный стресс может быть важным механизмом, связывающим роль воспаления, системных эффектов и коморбидных состояний, так что развитие антиоксидантной терапии становится приоритетным [9, 10, 13, 14].

Роль хронического воспаления

При тяжелом течении ХОБЛ или при его обострении известно достаточно доказательств увеличения в крови циркулирующих цитокинов, хемокинов, С-реактивного белка (С-РБ), также как и прирост при формировании легочной гипертензии макрофагов, лимфоцитов, с каскадами циклооксигеназной активации [23]. Уровни ИЛ-6 ассоциируются с концентрацией С-РБ и возрастают при обострении. Хотя реакция эта еще недостаточно ясна, она сочетается со снижением массы мышц и поражением миокарда. Фактор некроза опухоли (TNF- α) связан с гипоксемией, кахексией, атрофией скелетных

мышц, анемией, лейкоцитозом, когда нейтрофилы накапливаются в сердце, печени и селезенке [10]. Уровни ИЛ-1В могут зависеть от полиморфизма его гена, также важна роль ИЛ-8 и других хемокинов в нейтрофильной и моноцитарной инфильтрации при ХОБЛ [10]. С-РБ связан со смертностью, индексом массы тела, активацией комплемента, его длительное повышенное после обострения (даже более 2 нед) — фактор риска следующего повторного обострения, тем более при коморбидной сердечной патологии [31, 35].

Воспалительные реакции с участием цитокинов ассоциируются с увеличенным синтезом индуцибельной макрофагальной изоформы NOS₂, причем ее неадекватное количественное увеличение через нарушение транспорта Ca²⁺ во всех легочных клетках сопровождается токсичностью и развитием эндотелиальной дисфункции [3], а нарушение продукции NO через блокаду гуанилатциклазы стимулирует вазоконстрикцию. Еще одним рычагом вазоконстрикции при эндотелиальной дисфункции, совместно с гипоксией, становится экспрессия гена эндотелина-1, как и увеличение рецепторов к нему. Действительно, при ЛАГ у детей концентрации эндотелина-1 могут повышаться в 8–18 раз, фактор Виллебранда — в 2 раза, высоко коррелируя со степенью ЛАГ [2]. Поэтому медиаторы хронического воспаления, присущие атеросклерозу, становятся независимыми факторами эндотелиальной дисфункции и предикторами смерти при ХОБЛ [13, 38].

Роль фибриногена

Увеличение его концентраций отмечено при частых обострениях ХОБЛ, он коррелирует с ОФВ₁ и риском повторных госпитализаций [10, 26]. Примечательно, что электронная микроскопия фибрина при обострении ХОБЛ отражает его измененные свойства — большую стойкость к лизису, усиливая прокоагулянтный статус [26, 36]. По нашим данным, обострение ХОБЛ сопровождается у больных с легочной гипертензией возрастанием фибриногена крови на 25 % при сравнении II и III стадии. Но еще более значимая динамика отмечена в группе коморбидной ХОБЛ с ГБ: уже со II стадии наблюдается прирост содержания фибриногена на 12,45 %, а в III стадии — на 28,7 % [4–6].

Сывороточный амилоид А связан с тяжестью обострения, грамнегативными бактериями, провоспалительными эффектами, включая активацию нейтрофилов, моноцитов и Т-хелперов-17, причем число циркулирующих нейтрофилов обратно коррелируют с ОФВ₁. Еще в большей степени (чем С-РБ) с тяжестью обострения коррелирует син-

тезируемый альвелоцитами-II и играющий защитную роль против микроорганизмов гликопротеин — сурфактантный протеин Д [12].

Роль системной нейрогуморальной активации при ХОБЛ доказана, она реализуется повышенными уровнями плазменного норадреналина (коррелируют с гипоксией), ренина и альдостерона, также как и активацией ангиотензиновой системы, причина которых связана с хронической гипоксией, известным стимулом гиперadreнергического статуса, хотя эти сдвиги могут наблюдаться даже и при нормоксии и могут корректироваться, например, лосартаном [27]. Эти же тяжелые гомеостатические расстройства, как прямые триггеры симпатической активации, характерны для ИБС или ГБ [3, 8]. Потому спектр антигипертензивных препаратов остается таким же, как при системной гипертензии, но требует учета побочных реакций в легких [15]. Очевидно, что комплекс негативных влияний и взаимосвязанных осложнений создает трудности для специфической реабилитации коморбидных пациентов, которая должна быть индивидуальной, но обязательно комплексной [18].

Ряд перечисленных факторов может быть нивелирован действием лекарственных препаратов, используемых как в кардиологии, так и для лечения ХОБЛ, например, статины. Плейотропные эффекты статинов базируются на блокаде ряда сигнальных молекул, подавляя экспрессию молекул адгезии, E-селектина, хемокинов (CCL2, CXCL8), металлопротеиназ (MMPs) и других маркеров хронического воспаления. В эксперименте у мышей статины предотвращают развитие эмфиземы от сигаретного дыма, через эти же механизмы достигается уменьшение нейтрофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, что лучше сохраняет эпителий бронхов [39].

Представленная мозаика патогенетических звеньев коморбидности усложняет как индиви-

дуальные прогнозы, так и возможность оценки преимущественных путей фармакотерапии, направленных на наиболее значимые мишени. Прогностические параметры остаются сомнительными, к доступной оценке роли ОФВ₁ рекомендуют добавлять и шире внедрять показатели газового обмена в легких (используя бодиплетизмографию) как предиктор смертности при ХОБЛ [11]. Для легочной гипертензии тест с 6-минутной ходьбой (первичная точка при оценке эффективности фармакотерапии) может быть дополнен прогностическими критериями смертности и выживаемости в сочетании с гемодинамическими параметрами и биомаркерами [20]. Попытки оценить зависимость выживаемости при ХОБЛ показывают значимость мультикомпонентных предикторов, например, по индексу BODE (с учетом массы тела, бронхиальной обструкции, диспноэ, толерантности к физической нагрузке) и частотой обострений [32]. По нашим данным, этот индекс отчетливо возрастает в группе пациентов с коморбидными ХОБЛ и ГБ: его балльная оценка сопровождается приростом на 144 % при ХОБЛ II стадии и на 184 % — при ХОБЛ III стадии по сравнению с больными ХОБЛ без ГБ. Одновременно ухудшается и другой комплексный САТ-тест [4]. Тактика применения комплексных тестов требует более активного внедрения в практику.

Выводы

1. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых болезней имеет общие патогенетические звенья, понимание которых способствует их целенаправленному поиску с целью ранних прогнозов выживаемости.

2. Фармакотерапия при коморбидности хронической обструктивной болезни легких должна базироваться на наиболее общих мишенях патогенеза для достижения ее большей эффективности.

Список литературы

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации // Пульмонология.— 2008.— № 1.— С. 5—12.
2. Агапитов Л.И., Белозеров Ю.М., Мизерницкий Ю.Л. и др. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе легочной гипертензии у детей // Рос. вестник перинатологии и педиатрии.— 2007.— № 5.— С. 37—42.
3. Поливода С.Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни: патофизиологические механизмы формирования // Артериальная гипертензия.— 2009.— № 5 (7).— С. 29—33.
4. Яковлева О.А., Маслоед Т.Н. Оценка влияния комплексной базисной и гипотензивной терапии при хронической обструктивной болезни легких, коморбидной с гипертонической болезнью, на кардиореспираторную систему // Кровообіг та гемостаз.— 2013.— № 3—4.— С. 53—58.

5. Яковлева О.А., Маслоед Т.Н. Эффективность коррекции комплексной базисной и гипотензивной терапии коморбидного течения хронической обструктивной болезни легких и гипертонической болезни // Медицина.— 2013.— № 9.— С. 34—39.
6. Яковлева О.А., Маслоед Т.Н., Барало Р.П., Побережец Г.В. Ассоциации курения с комплексной базисной и гипотензивной терапией при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и гипертонической болезни // Укр. тер. журн.— 2014.— № 1.— С. 28—32.
7. Яковлева О.А., Щербенюк Н.В., Жамба А.О. и др. Нерешенные проблемы хронической обструктивной болезни легких // Рациональная фармакотерапия.— 2012.— № 2 (23).— С. 24—27.
8. Andreas S., Anker S.D., Scanlon P.D., Somers V.K. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease // Chest.— 2005.— Vol. 128.— P. 3618—3624.
9. Barnes P.J. Future treatments for chronic obstructive pulmonary

- disease and its comorbidities // *Proc. Am. Thorac. Soc.*— 2008.— Vol. 5.— P. 857—864.
10. Barnes P.J., Cell B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD // *Eur. Respir. J.*— 2009.— Vol. 33.— P. 1165—1185.
 11. Boutou A.K., Shrikishna D., Tanner R. et al. Lung function indices for predicting mortality in COPD // *Eur. Respir. J.*— 2013.— Vol. 42, N 3.— P. 616—662.
 12. Cavailles A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD // *Eur. Respir. Rev.*— 2013.— Vol. 22.— P. 454—475.
 13. Celli B.R., Locantore N., Yates J. et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2012.— Vol. 185.— P. 1065—1072.
 14. Comer D.M., Kidney J.C., Ennis M., Elborn J.S. Airway epithelial cell apoptosis and inflammation in COPD, smokers and non-smokers // *Eur. Respir. J.*— 2013.— Vol. 41.— P. 1058—1068.
 15. Dart R.A., Gollub S., Lazar J. et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease // *Chest.*— 2003.— Vol. 123.— P. 222—2433.
 16. Fabbri L.M., Beghe V., Agusti A. Cardiovascular mechanisms of death in severe COPD exacerbation: time to think and act beyond guidelines // *Thorax.*— 2011.— Vol. 66.— P. 745—747.
 17. Feghali-Bostwick C.A., Gadgil A.S., Otterbein L.E. et al. Auto-antibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2008.— Vol. 177.— P. 156—163.
 18. Franssen F.M.E., Rochester C.L. Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? // *Eur. Respir. Rev.*— 2014.— Vol. 23, N 131.— P. 131—141.
 19. Friexa X., Portillo K., Pare C. et al. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission // *Eur. Respir. J.*— 2013.— Vol. 41.— P. 784—791.
 20. Gaine S., Simonneau G. The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. Rev.*— 2013.— Vol. 22.— P. 487—494.
 21. Gibson G.J., Loddikenemper R., Lundback B., Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European White Book // *Eur. Respir. J.*— 2013.— Vol. 42, N 3.— P. 559—563.
 22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [WWW.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) Date last updated: February 15, 2013.
 23. Hassoun P.M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension: is it time to quell the fire? // *Eur. Respir. J.*— 2014.— Vol. 43, N 3.— P. 685—688.
 24. Hilde J.M., Skjorten I., Hansteen V. et al. Haemodynamic responses to exercise in patients with COPD // *Eur. Respir. J.*— 2013.— Vol. 41.— P. 1031—1042.
 25. Hurdman J., Condliffe R., Elliot C.A. et al. Pulmonary hypertension in COPD result from the ASPIRE registry // *Eur. Respir. J.*— 2013.— Vol. 41, N 6.— P. 1292—1301.
 26. Kaczmarek P., Sladek K., Stepień E. et al. Fibrin clot properties are altered in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Beneficial effects of simvastatin treatment // *Thromb. Haemost.*— 2009.— Vol. 102.— P. 1176—1182.
 27. Kiely D.G., Cargill R.I., Wheeldon N.M. et al. Haemodynamic and endocrine effects of type I angiotensin II receptor blockade in patients with hypoxaemic cor pulmonale // *Cardiovascular Research.*— 1997.— Vol. 33.— P. 201—208.
 28. Kovacs G., Olschewski A., Berghold A. et al. Pulmonary vascular resistances during exercise in normal subjects: a systematic review // *Eur. Respir. J.*— 2012.— Vol. 39.— P. 319—328.
 29. Laveneziana P., Garcia G., Joureau B. et al. Dynamic respiratory mechanics and exertional dyspnoea in pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.*— 2013.— Vol. 41.— P. 578—587.
 30. Lewis G.D., Murphy R.M., Shah R.V. et al. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes // *Circ. Heart Fail.*— 2011.— Vol. 4.— P. 276—285.
 31. Lowe G.D., Pepys M.B. C-reactive protein and cardiovascular disease weighing the evidence // *Curr. Atheroscler. Rep.*— 2006.— Vol. 8.— P. 421—428.
 32. Marin J.M., Alfageme I., Almagro P. et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: the COCOMICS study // *Eur. Respir. J.*— 2013.— Vol. 42.— P. 323—332.
 33. Minai O.A., Chaouat A., Adnot S. Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective // *Chest.*— 2010.— Vol. 137.— P. 39S—51S.
 34. Okubo H., Shaheen S.O., Ntani G. et al. Processed meat consumption and lung function: modification by antioxidants and smoking // *Eur. Respir. J.*— 2014.— Vol. 43, N 4.— P. 972—982.
 35. Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M. et al. Inflammatory changes recovery and recurrence at COPD exacerbation // *Eur. Respir. J.*— 2007.— Vol. 29.— P. 527—534.
 36. Sabit R., Thomas P., Shale D.J. et al. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD // *Chest.*— 2010.— Vol. 138.— P. 47—51.
 37. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J. B., Agusti A.G. Mortality in COPD: role of comorbidities // *Eur. Respir. J.*— 2006.— Vol. 28 (6)— P. 1245—1257.
 38. Sinden N.J., Stockley R.A. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence // *Thorax.*— 2010.— Vol. 65.— P. 930—936.
 39. Takahashi S., Nakamura H., Seki M. et al. Reversal of elastase-induced pulmonary emphysema and promotion of alveolar epithelial cells proliferation by simvastatin in mice // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*— 2008.— Vol. 294.— P. L882—L890.
 40. Tzortzaki E.G., Siafakas N.M. A hypothesis for the initiation of COPD // *Eur. Respir. J.*— 2009.— Vol. 34, N 2.— P. 310—315.
 41. Vestbo J., Hurd S.S., Agusti A.G. et al. Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: COPD Executive Summary // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2013.— Vol. 187.— P. 347—365.

О.О. Яковлева, Т.М. Маслоїд, Н.В. Щербенюк, О.О. Клекот

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Патогенетичні партнери коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та кардіальної патології

У публікації представлені сучасні погляди на патогенетичні фактори коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та серцево-судинної патології, що зумовлено більш високим ризиком несприятливого прогнозу при їх поєднанні. Мультидисциплінарність цієї проблеми не викликає сумнівів, оскільки повний перелік коморбідності охоплює не лише серцево-судинні захворювання (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, інсульт, легенева гіпертензія), а й метаболічні синдроми, ренальну недостатність, гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, остеопороз, захворювання крові та психічні розлади. Аналіз даних літератури свідчить про доведену патогенетичну значущість гіпоксії, тютюнокуріння, окислювального стресу, хронічного запалення та підвищеної нейрогуморальної активності в коморбідності захворювань легень та серця, що вимагає комплексного фармакологічного впливу на спільні мішені патогенезу.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, коморбідність, гіпоксія, тютюнокуріння, окислювальний стрес, хронічне запалення.

O.A. Yakovleva, T.N. Masloiid, N.V. Scherbenuk, A.A. Klekot

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

The pathogenetic partners of the comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac pathology

This publication presents contemporary views on the pathogenetic factors of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases, which are characterized by the high risk of unfavorable prognosis in case of their combination. The cross-disciplinary character of the problem is undoubted, it covers not only the cardiovascular diseases (hypertension, ischemic heart disease, stroke, pulmonary hypertension), but also metabolic syndromes, renal failure, GERD, osteoporosis, blood disorders and mental illness. The analysis of the literature showed the proven pathogenetic significance of hypoxia, smoking, oxidative stress, chronic inflammation and increased neurohormonal activation in comorbidity of lung diseases and heart pathology that requires complex pharmacologic effects on the overall target of pathogenesis.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, hypoxia, smoking, oxidative stress, chronic inflammation.