

Синдром легочной гипертензии при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца

В статье освещены результаты научных исследований последних лет по изучению актуальной проблемы современной кардиологии и пульмонологии — формирования синдрома легочной гипертензии у пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Указаны распространенность данного симптомокомплекса, влияния на выживаемость пациентов, основные факторы патогенеза, роль цитокинового дисбаланса, эндотелиальной дисфункции, генетических нарушений, отражена актуальность изучения новых биохимических маркеров легочной гипертензии.

Ключевые слова:

хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, синдром легочной гипертензии, факторы патогенеза.

Болезни органов дыхания являются глобальной проблемой здравоохранения, прежде всего вследствие их значительной распространенности среди трудоспособного населения, частого сочетания с патологией других органов и систем с эффектом взаимного отягощения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на сегодня занимает четвертое место среди причин смерти в мире, и ее вклад в общую смертность неуклонно возрастает. Так, только за 2012 г. в мире от ХОБЛ погибли 3 млн человек, что составляет 5 % всех смертей. ХОБЛ — патология, которая часто сочетается с заболеваниями других органов и систем [14].

Наличие сопутствующих заболеваний — важный аспект, определяющий течение и прогноз ХОБЛ по ряду причин. Во-первых, их могут объединять общие факторы риска, такие как пол, возраст, курение. Также они могут иметь ряд общих патофизиологических механизмов (оксидативный стресс, системное воспаление). И наконец, сопутствующие заболевания существенно влияют на самочувствие пациента и его качество жизни, количество обострений ХОБЛ и госпитализаций.

Пациенты с сочетанием нескольких патологий, как правило, принимают значительное количество медикаментов, что может приводить к полипрагмазии и вызывает определенные трудности с оценкой взаимодействия этих лекарственных средств [13]. Основной сопутствующей сердечно-сосудистой патологией при ХОБЛ является ишемическая болезнь сердца (ИБС). По данным крупных популяционных эпидемиологических исследований, распространенность ИБС у больных ХОБЛ составляет 20–22 %, тогда как у лиц в общей популяции — 9 % [31]. Особенно часто ИБС встречается у пациентов с III и IV стадией ХОБЛ. Есть данные, что у больных ХОБЛ с обилием клинических симптомов (одышка, кашель, частые обострения — группы В и D по GOLD) уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и



**Е.О. Крахмалова,
Е.А. Гетман**

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Крахмалова Олена Олегівна
д. мед. н., ст. наук. співр.,
зав. відділу кардіопульмонології

61039, м. Харків,
просп. Любові Малої, 2а
Тел. (050) 520-38-32
E-mail: womanl@bigmir.net

Стаття надійшла до редакції
16 березня 2017 р.

рака легких в 5–8 раз превышал таковой у пациентов групп А и С [28]. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания, в частности ИБС, являются распространенными болезнями, и в связи со старением населения их число только возрастает.

Ранее сердечно-сосудистые заболевания и ХОБЛ считались двумя не связанными друг с другом состояниями, имеющими общие этиологические факторы. В настоящее время многими эпидемиологическими, клиническими и экспериментальными исследованиями доказано, что есть более сложное взаимоотношение между ХОБЛ и ИБС, чем просто наличие обоих заболеваний у одного пациента, и что эти состояния могут иметь общие патогенетические механизмы [9].

Популяционные исследования показывают, что сердечно-сосудистая смертность составляет 20–30 % всех случаев смерти у пациентов с ХОБЛ, и что риск сердечно-сосудистой смертности в два раза выше у больных ХОБЛ, чем при ее отсутствии [25]. Известно, что сердечно-сосудистая патология, в частности ИБС, может развиваться как на фоне уже существующей ХОБЛ, так и предшествовать данному заболеванию. У пациентов с уже существующей ИБС наличие ХОБЛ, даже с умеренным снижением показателей дыхательной функции, увеличивает риск коронарной смерти на 30 %. Установлено, что показатель объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) при сочетанном течении ХОБЛ и ИБС имеет важное прогностическое значение: снижение ОФВ₁ на 10 % приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности на 28 % и на 20 % увеличивает риск развития нефатальных кардиоваскулярных событий [17].

Общими патогенетическими факторами ХОБЛ и ИБС являются воспаление и хроническая гипоксия, обусловленные в большинстве случаев фактором курения, что вызывает более агрессивно протекающий оксидативный стресс, каскад нарушений со стороны функции сосудистого эндотелия и формирование коагулопатии. В первом случае увеличивается продукция вазоконстриктивных веществ и провоспалительных цитокинов (матриксных металлопротеаз 2-го и 9-го типов, нейтрофильной эластазы). Коагулопатия при ХОБЛ затрагивает как тромбоцитарные, так и плазменные звенья гемостаза с развитием хронического тромбофилического статуса. При этом происходит значительное повышение содержания тканевого фактора прокоагулянтной активности, фактора VIIa, возрастает количество лизис-устойчивых фибриновых тромбов. Наряду с этим повышается агрегационная способность тромбоцитов с развитием

резистентности к дезагрегантной терапии. Как следствие — частые тромбоэмболии легочной артерии, дестабилизации атеросклеротических бляшек, острый коронарный синдром, неблагоприятные прогнозы инвазивных вмешательств на венечных артериях [1].

Обострение ХОБЛ рассматривают как фактор риска неблагоприятного прогноза у пациентов с коморбидной патологией. В период обострения отмечается резкий рост маркеров системного воспаления: показателей оксидативного стресса, уровня фибриногена плазмы, интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови, что приводит к ухудшению течения коморбидной патологии. Риск инфаркта миокарда увеличивается в 2,27 раза через 5 дней после обострения ХОБЛ, потребовавшего терапии антибиотиком или пероральными глюкокортикостероидами (ГКС). По данным ретроспективного наблюдения, главной причиной смерти пациентов в ранний период обострений ХОБЛ является сердечная недостаточность и ТЭЛА [53].

Легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких

Фактором, существенно отягощающим прогноз ХОБЛ, является синдром легочной гипертензии (ЛГ) и формирование хронического легочного сердца. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), ХОБЛ-ассоциированную ЛГ относят к группе 3 по существующей классификации ЛГ, и по патоморфологическому признаку характеризуют как прекапиллярную [2]. О ее наличии говорят, когда среднее давление в легочной артерии (ЛА) начинает превышать 25 мм рт. ст. Истинная заболеваемость, распространенность и стратегия ведения ЛГ при ХОБЛ неизвестны.

Основной терапией по-прежнему остается оптимизация терапии ХОБЛ с применением кислородотерапии, отказ от курения и адекватное назначение бронходилататоров, проведение легочной реабилитации и трансплантация легких или операции по уменьшению объема легкого [5]. Тем не менее, создание подходящей фармакологической терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) при ХОБЛ является одной из приоритетных задач здравоохранения во всем мире [33].

В целом распространенность ЛГ при ХОБЛ колеблется от 20 до 63 % [18, 23]. ЛГ ассоциируется с более тяжелой бронхообструкцией, определяемой по значению ОФВ₁, и более тяжелой гипоксемией. Причинно-следственная связь между гипоксемией и ЛГ до конца не ясна. Существует мнение, что отсутствие адекватной

терапии ХОБЛ и сохраняющаяся гипоксемия могут привести к положительной обратной связи и способствовать повышению давления в ЛА [11].

Предполагается, что в развитии ЛГ при ХОБЛ имеет значение возраст и пол. ЛГ чаще выявлялась у пациентов преклонного возраста, но неизвестно, обусловлена ли эта ассоциация только возрастом или определяется наличием других сопутствующих заболеваний, способствующих развитию ЛГ в пожилом возрасте [14]. ХОБЛ-ассоциированная ЛГ, как правило, варьирует от легкой до среднетяжелой. Тем не менее, существует так называемая «диспропорциональная ЛГ», которая не коррелирует с тяжестью обструкции и представляет собой отдельный клинический феномен. Вазоактивная терапия потенциально может воздействовать на «диспропорциональную ЛГ». В исследовании, включавшем 215 пациентов, направленных на оперативное уменьшение объема легкого или трансплантацию легких (крайне-тяжелое течение ХОБЛ), 7,4 % пациентов имели относительно небольшое снижение ОФВ₁ (48 % от должного) и при этом заметное повышение мРАР (39,8 мм рт. ст.), то есть «диспропорциональную ЛГ» [43]. Учитывая распространенность ЛГ при ХОБЛ и ее влияние на прогноз, необходимо проводить скрининг пациентов на наличие ЛГ.

Как сказано в Рекомендациях ERS, катетеризация правых отделов сердца не может быть использована в качестве инструмента скрининга, с учетом ее инвазивности и дороговизны, поэтому основным методом выявления ЛГ у больных ХОБЛ является метод эхокардиографии [2]. В одном из недавних проспективных исследований проводили скрининг пациентов с ХОБЛ методом эхокардиографии. Пациенты исключались, если у них была застойная сердечная недостаточность (СН), а фракция выброса левого желудочка — менее чем 50 %, а также другие факторы, которые могли способствовать повышению давления в ЛА.

При ранжировании параметров для прогнозирования развития ЛГ при ХОБЛ наибольший вес имел возраст, уровень ОФВ₁, показатель десатурации крови и результаты теста с 6-минутной ходьбой. Распространенность ЛГ в этой группе составила 63 % [18]. Наличие ЛГ рассматривают как предиктор неблагоприятного прогноза ХОБЛ. В ряде исследований была выявлена корреляция между степенью повышения давления в ЛА и ухудшением выживаемости. Была установлена обратная корреляция между уровнем легочного сосудистого сопротивления по результатам катетеризации правых отделов сердца и выжива-

емостью больных ЛГ. Кроме того, данный параметр исследователи рассматривали как более значимый для прогноза дыхательной недостаточности и смерти, по сравнению с ОФВ₁.

М.А. Higham и соавт. в результате 7-летнего наблюдения установили, что выживаемость пациентов с ХОБЛ и давлением в ЛА, превышающим 20 мм рт. ст., составила 29,2 % по сравнению с 55,6 % в группе с нормальным давлением в ЛА [22]. В 5-летнем наблюдении за больными ХОБЛ с ЛГ, которые получали длительную кислородную терапию, уровень смертности был 62 %, в то время как при отсутствии ЛГ смертность составила 36 % [35]. Ретроспективный анализ показал, что у пациентов с тяжелым ХОБЛ старше 60 лет, получавших длительную терапию кислородом, давление в ЛА, превышающее 30 мм рт. ст., являлось единственным маркером, связанным с повышенной смертностью, в то время как другие параметры, в том числе ОФВ₁, жизненная емкость легких, сатурация кислорода, не коррелировали со смертностью [49].

Для определения прогноза (риска смерти) при ХОБЛ все чаще используют индекс BODE, который включает индекс массы тела, уровень обструкции, степень одышки (по шкале mMRC) и толерантность к физической нагрузке (по тесту с 6-минутной ходьбой). Авторы индекса BODE высказали мнение, что данный параметр является хорошим прогностическим инструментом, так как учитывает клинические проявления ЛГ, включая балл по mMRC и расстояние, пройденное в течение 6 мин [10]. Установлена связь между риском обострений ХОБЛ, требующих госпитализации, и динамическим увеличением давления в ЛГ уже на 0,18 мм рт. ст. [27]. Результаты многочисленных исследований показали, что как повышение систолического, так и среднего давления в легочной артерии (ДЛА_{ср.}), по данным эхокардиографии или катетеризации, ассоциируется с последующим снижением выживаемости пациентов с ХОБЛ [46]. Связь между ростом давления в ЛГ, по данным эхокардиографии и катетеризации правых отделов сердца, с показателем выживаемости больных ХОБЛ диктует необходимость дальнейшего уточнения, является ли данный факт сам по себе предиктором смертности или отражает некие патологические механизмы других паренхиматозных повреждений при ХОБЛ.

Патофизиологические механизмы легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких

Механизмы, лежащие в основе развития ЛГ при ХОБЛ, остаются до конца не выясненными,

хотя за последние годы достигнут значительный прогресс в их понимании. Вероятнее всего, речь идет о вовлечении множества факторов, включая сосудистое ремоделирование, эндотелиальную дисфункцию, воспалительные изменения, изменения в легочной механике и генетические факторы. ЛГ усложняет течение ХОБЛ с любым фенотипом заболевания.

Гипоксия. Широко распространено мнение, что альвеолярная гипоксия, приводящая к вазоконстрикции и последующему сосудистому ремоделированию, является основной причиной развития ЛГ при ХОБЛ. Эта теория была подтверждена в исследовании Р. Никен и соавт. в 1965 г.: они отметили сосудистые изменения у пациентов с ХОБЛ и гипертрофией правого желудочка, которые были сходны с таковыми, наблюдаемыми при ЛГ, у людей, живущих в высокогорных районах с недостаточным количеством кислорода в воздухе [21]. Неспособность кислородной терапии нормализовать легочное давление подтверждала концепцию, что гипоксия приводит к необратимым изменениям сосудов, ответственным за увеличение дилатации правого желудочка [3]. Многочисленные исследования сосудов малого круга кровообращения пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ продемонстрировали гипертрофию как интимы, так и медиального слоя мелких мышечных артериол [47]. Предполагалось, что данное утолщение артериол приводит к снижению соответствия просвета артериолы и развитию более высокой устойчивости к потоку крови [30]. Существовала теория о том, что ЛГ является компенсаторной реакцией сосудистого русла на гипоксию, однако приведенные исследования еще в 80-х годах прошлого века подтвердили, что ЛГ — следствие именно патологического сосудистого ремоделирования, в основе которого лежит воспаление и патофизиологические механизмы которого требуют дальнейшего изучения.

Воспаление. Воспаление является ключевым компонентом патогенеза ХОБЛ и может также способствовать развитию ЛГ. Было обнаружено, что курильщики и пациенты с ХОБЛ имеют повышенное количество воспалительных клеток в адвентиции легочных артериол. Они состоят в основном из CD8⁺ Т-лимфоцитов [7]. Считается, что эти воспалительные клетки играют важную роль в ремоделировании легочных сосудов. На самом деле, тяжесть воспаления в малых дыхательных путях коррелирует со степенью ремоделирования сосудов [20]. Дополнительное доказательство вклада воспаления в патогенез ЛГ обнаружено в исследованиях, связывающих уровни воспалительных цитокинов, включая

С-реактивный белок (С-РБ), фактор некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкин (ИЛ-6) с повышением ДЛАср. при ХОБЛ [12, 26]. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов является перспективным направлением для понимания механизмов развития ЛГ при ХОБЛ и ИБС. Так, в работах авторов последних лет указывается на повышение уровня цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-8, TNF- α у больных ХОБЛ, причем одни указывают, что степень их увеличения находилась в тесной зависимости от уровня ЛГ, другие — на корреляцию повышенного содержания ИЛ-8 и TNF- α с количеством нейтрофилов в мокроте и повышение системного уровня ИЛ-2 при всех формах ХОБЛ. Тем не менее, установление роли иммунологических параметров и их изменений на фоне развития ЛГ остается малоизученным. Активированные эффекторные клетки иммунной системы выделяют более 50 медиаторов воспаления, что приводит к дисбалансу про- и противовоспалительных факторов. Баланс системы провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, регулирующих их выработку и взаимодействие, а также привлекающих к месту воспаления новые иммунокомпетентные клетки, определяет как степень тяжести течения ХОБЛ, так и развитие, либо отсутствие ЛГ [19]. Цитокины традиционно делят на интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-15); факторы некроза опухоли (ФНО- α и - β); фактор, ингибирующий миграцию; интерфероны; хемотаксические факторы; ростовые факторы (фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста (ТФР- β), эпителиальные и эндотелиальные факторы роста и пр.) [29].

По основной направленности действия цитокины подразделяют на:

- I. Провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α , ИНФ- α , ФИМ);
- II. Противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, ТФР);
- III. Регулирующие иммунный ответ.

Основная часть провоспалительных цитокинов продуцируются нейтрофилами, активированными лимфоцитами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками и в норме не должны находиться в циркуляции, однако в ряде случаев данные уровни цитокинов могут появляться в сыворотке крови и являться проявлением вялотекущих скрытых воспалительных процессов, а также иммунопатологических состояний.

Недостаточно изучена роль молекул межклеточной адгезии (ММА) в патогенезе ЛГ при ХОБЛ. ММА представляют собой белки, которые связаны с плазматической мембраной, обеспечивая тем самым механическое взаимодействие

клеток друг с другом. ММА часто бывают соединены с белками цитоскелета, благодаря чему клетка может перемещаться по внеклеточному матриксу или «подтягиваться» к другим клеткам.

Перспективно изучение роли остеопонтина (ОП) как раннего маркера формирующейся ЛГ при ХОБЛ, в том числе при сочетании с ИБС. ОП представляет собой секретируемый адгезивный гликофосфопротеин, экспрессируемый рядом клеток. В его молекуле выявлены участки, несущие разную функциональную нагрузку. В норме ОП обнаруживается в костях, зубах, почках и эпителиальных покровах. Является одним из основных неколлагеновых белков костной ткани. Он содержит около 300 аминокислот с большим количеством фосфатных групп и высокогликозилирован. Данный белок участвует в адгезии лейкоцитов вне сосудов, опосредуя адгезию предшественников лимфоцитов к стромальным клеткам костного мозга и В-клеток к дендритным клеткам фолликулов лимфоузлов.

Ряд исследований показал, что ОП участвует в формировании ЛГ у мышей. Однако недостаточно данных о его вкладе в формирование ЛГ при ХОБЛ, а также недостаточно исследований ОП у людей. ОП участвует во многих патологических и физиологических процессах, включая ангиогенез, апоптоз, воспаление, регенерацию тканей, а также стимулирует адгезию и миграцию Т-клеток *in vitro* [35]. Клетки связывают ОП с помощью ряда интегриновых рецепторов, в том числе интегрин $\alpha 4 \beta 1$ [8]. Недавние исследования экспрессии генов в клетках цитокин-зависимой миеломной линии INA-6 показали, что ИЛ-6 индуцирует экспрессию гена ОП [39]. Являясь одним из протеинов внеклеточного матрикса, ОП принимает участие в его ремоделировании. Наряду с остеобластами, выделяется многими типами клеток, в том числе лимфоцитами, макрофагами, гладкомышечными клетками сосудов, фибробластами. Он является плейотропным протеином, который участвует в ряде биологических процессов, включая воспаление [4].

Циркулирующие уровни ОП являются одним из биомаркеров различных заболеваний, в частности рака, бронхиальной астмы, ремоделирования сердца после инфаркта миокарда, легочного фиброза. Увеличение активности данного белка в условиях ремоделирования ткани обнаружено в разных органах и при разных системных заболеваниях, включая сердечно-сосудистые. ОП содержится в кардиомиоцитах [41]. Он является ключевым фактором в активации сердечно-сосудистого ремоделирования [46]. Ген, кодирующий ОП, характеризует активированные фибробла-

сты, присутствующие на участках ремоделирования [45]. Характер участия ОП в проявлении патогенетических факторов ХОБЛ на фоне ИБС неизвестен.

Содержание ОП, наряду с уровнем ИЛ-6, ИЛ-10, аланинаминотрансферазы, ядерного фактора κB и миелопероксидазы, в легких измеряют в качестве маркеров системного воспаления [39]. Курение может изменить воспалительную картину болезни [24]. Уровень ОП значительно выше у курильщиков астматиков по сравнению с астматиками некурящими. SPP1 (ген ОП) выражен в дым-патогенных легочных антигенных клетках мышей и необходим для Т-лимфоцитарного ответа при эмфиземе. Высокий уровень ОП при ИБС также может быть обусловлен фактом курения данных пациентов. Кроме того, экспрессия ОП во внеклеточном матриксе увеличивается с тяжестью СН [42].

Следует заметить, что ОП увеличивается с возрастом [40]. Известно, что средний плазменный уровень ОП у людей составляет 49,9 нг/мл. При этом расхождение в показателях разных исследователей связывают с использованием различных коммерческих ELISA-наборов.

Следует также отметить, что когда оценивают тяжесть патологического процесса, то говорят об ОП сыворотки крови на уровне > 100 нг/мл [36]. Сывороточный ОП > 100 нг/мл — отрицательный прогностический критерий 96 % тяжелых осложнений. Отсутствие значительного увеличения экспрессии фиброзных генов матричных металлопротеиназ (ММП), которая может быть связана с развитием обычной интерстициальной пневмонии, характеризует предупреждение развития идиопатического фиброза легких, способствует выживаемости [51]. Сывороточные уровни ММП-1, тканевого ингибитора МП (ТИМП-1), ОП, ИЛ-2 α и антагониста рецептора ИЛ-1 значительно увеличены в условиях внезапно возникающего диффузного интерстициального заболевания легких, часто связанного с коллагенозами [32].

Сывороточные уровни ТИМП-3, ММП-9, ОП, ИЛ-2 α , ММП-1 и ММП-8 значительно увеличены у пациентов, которые впоследствии погибают, что может свидетельствовать об их высокой прогностической ценности.

Эндотелиальная дисфункция. Эндотелиальные клетки в легочных сосудах модулируют сосудистый тонус в ответ на гипоксемию и изменения в кровотоке. Это достигается высвобождением сосудорасширяющих медиаторов, таких как оксид азота (NO), простаглицлина и сосудосуживающих медиаторов, включая эндотелин-1 (ЭТ-1) и ангиотензин. Нарушение этого хрупкого балан-

са может привести к сосудистому ремоделированию и аномальной сосудистой физиологии [48].

Было продемонстрировано, что экспрессия эндотелиальной NO синтазы (eNOS) снижается как при первичной, так и при вторичной ЛГ, указывая на то, что подавление NO может иметь важное значение в развитии ЛГ [38]. Также показано, что экспрессия eNOS снижается у курильщиков и пациентов с ХОБЛ [6].

В исследованиях было обнаружено снижение экспрессии простаглицина-синтазы при тяжелой ХОБЛ, а также у пациентов с тяжелой формой ЛГ [34], что указывает на возможную связь между снижением экспрессии простаглицина и развитием ЛГ. Наконец, повышенная экспрессия ЭТ-1 проявлялась как при первичной, так и вторичной формах ЛГ.

Генетические факторы. Множественные генетические полиморфизмы были связаны с развитием ЛГ при ХОБЛ. Серотонин участвует в пролиферации гладких мышц легочной артерии и сосудистом ремоделировании [43]. L-аллельные полиморфизмы приводят к сверхэкспрессии серотонинового транспортера (5-НТТ). Экспрессия гена LL 5-НТТ коррелирует с тяжестью ЛГ при ХОБЛ. Ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) содержит полиморфизм, основанный на включении (I) или делеции (D) некодирующего домена ДНК, и может приводить к трем различным генотипам: DD, DI или II. Генотип DI может передать восприимчивость к ЛГ, связанной с упражнениями, и быть связанным с развитием ЛГ у европейцев, больных ХОБЛ [15]. Генотип II-6GG и полиморфизм ВВ гена

eNOS также были связаны с развитием ЛГ при ХОБЛ [52]. Вполне возможно, что в будущем генетический скрининг пациентов с ХОБЛ будет способствовать раннему мониторингу для разработки и, возможно, терапии для профилактики ЛГ.

В последнее время большое внимание уделяется изучению роли иммунной системы в патогенезе ЛГ при ХОБЛ и ИБС. В ряде исследований доказано, что больные с прогрессирующей ХОБЛ на фоне ИБС имеют повышенный уровень провоспалительных цитокинов, главным образом ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6. Однако данные об участии иммунной системы в развитии ЛГ, обусловленной ХОБЛ, противоречивы. Несмотря на очевидность патогенетической роли системы цитокинов и молекул адгезии в формировании и прогрессировании ЛГ у больных ХОБЛ и ИБС, существует явный дефицит, фрагментарность и противоречивость данных у больных с ХОБЛ и ИБС при развитии у них ЛГ.

Резюмируя сказанное, можно заключить, что проблема формирования легочной гипертензии у пациентов с ХОБЛ, особенно при наличии коморбидной патологии, представляет большой научный интерес. Современные международные руководства по легочной гипертензии указывают на необходимость более глубокого изучения факторов воспаления, функции сосудистого эндотелия в патогенезе данного патологического синдрома, а также поиску ранних маркеров и предикторов сосудистого ремоделирования у пациентов с легочной патологией, на фоне которой формируется гипертензия малого круга кровообращения.

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: концепция, сбор материала, написание статьи — Е.А. Гетман; редактирование статьи — Е.О. Крахмалова.

Список литературы

1. Крахмалова Е.О. Выбор терапии хронического obstructивного заболевания легких у пациентов с сопутствующей кардиоваскулярной патологией // Астма та алергія.— 2016.— № 4.— С. 69—70.
2. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015 / Рабочая группа по лечению легочной гипертензии Европейского Общества Кардиологов (ESC) и Европейского общества пульмонологов (ERS) [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.scardio.ru/content/Guidelines/ESC%20L_hypert_2015.pdf.
3. Abraham A.S., Cole R.B., Bishop J.M. Reversal of pulmonary hypertension by prolonged oxygen administration to patients with chronic bronchitis // Circ. Res.— 1968.— Vol. 23.— P. 147—157.
4. Anwar A., Li M., Frid M.G. et al. Osteopontin is an endogenous modulator of the constitutively activated phenotype of pulmonary adventitial fibroblasts in hypoxic pulmonary hypertension // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.— 2012.— Vol. 303 (1).— P. L1—L11. doi: 10.1152/ajplung.00050.2012.
5. Barbera J.A., Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management // Drugs.— 2009.— Vol. 69 (9).— P. 153—1171. doi: 10.2165/00003495-200969090-00002.
6. Barbera J.A., Peinado V.I., Santos S. et al. Reduced expression

- of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2001.— Vol. 164 (4).— P. 709—713.
7. Barbera J.A., Riverola A., Roca J. et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol. 149 (2 Pt 1).— P. 423—429.
8. Barry S.T., Ludbrook S.B., Murrison E., Horgan C.M. Analysis of the alpha4beta1 integrin-osteopontin interaction // Exp. Cell. Res.— 2000.— Vol. 258 (2).— P. 342—351.
9. Camilli A.E., Robbins D.R., Lebowitz M.D. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease // Am. J. Epidemiol.— 1991.— Vol. 133.— P. 795—800.
10. Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med.— 2004.— Vol. 350.— P. 1005—1012.
11. Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2005.— Vol. 172.— P. 189—194.
12. Chaouat A., Savale L., Chouaid C. et al. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension // Chest.— 2009.— Vol. 136 (3).— P. 678—687. doi: 10.1378/chest.08—2420.
13. Chatila W.M., Thomashow B.M., Minai O.A. et al. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thome

- Soc.— 2008.— Vol. 5 (4).— P. 549—555. doi: 10.1513/pats.200709-148ET.
14. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Електронний ресурс] / WHO. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>.
 15. Elwing J., Panos R.J. Pulmonary hypertension associated with COPD // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.*— 2008.— Vol. 3.— P. 55—70.
 16. Fayngersh V., Drakopanagiotakis F., McCool F.D., Klinger J.R. Pulmonary hypertension in a stable community-based COPD population // *Lung.*— 2011.— Vol. 189 (5).— P. 377—382. doi: 10.1007/s00408-011-9315-2.
 17. Friedman G.D., Klatsky A.L., Siegelau A.B. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death // *N. Engl. J. Med.*— 1976.— Vol. 294.— P. 1071—1075.
 18. Gartman E.J., Blundin M., Klinger J.R. et al. Initial risk assessment for pulmonary hypertension in patients with COPD // *Lung.*— 2012.— Vol. 190 (1).— P. 83—89. doi: 10.1007/s00408-011-9346-8.
 19. Groth A., Vrugt B., Brock M. et al. Inflammatory cytokines in pulmonary hypertension // *Respir. Res.*— 2014.— Vol. 15.— P. 47. doi: 10.1186/1465-9921-15-47.
 20. Hale K.A., Ewing S.L., Gosnell B.A., Niewoehner D.E. Lung disease in long-term cigarette smokers with and without chronic airflow obstruction // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1984.— Vol. 130 (5).— P. 716—721.
 21. Hicken P., Heath D., Brewer D.B., Whitaker W. The small pulmonary arteries in emphysema // *J. Pathol. Bacteriol.*— 1965.— Vol. 90 (1).— P. 107—114.
 22. Higham M.A., Dawson D., Joshi J. et al. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD // *Eur. Respir. J.*— 2001.— Vol. 17 (3).— P. 350—355.
 23. Hilde M.J., Skjorten I., Hansteen V. et al. Hemodynamic responses to exercise in patients with COPD // *Eur. Respir. J.*— 2013.— Vol. 41 (5).— P. 1031—1041. doi: 10.1183/09031936.00085612.
 24. Hillas G., Loukides S., Kostikas K. et al. Increased levels of osteopontin in sputum supernatant of smoking asthmatics // *Cytokine.*— 2013.— Vol. 61, N 1.— P. 251—255. doi: 10.1016/j.cyto.2012.10.002.
 25. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD // *Chest.*— 2005.— Vol. 128 (4).— P. 2640—2646.
 26. Joppa P., Petrasova D., Stancak B., Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension // *Chest.*— 2006.— Vol. 130 (2).— P. 326—333.
 27. Kessler R., Faller M., Weitzenblum E. et al. «Natural history» of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2001.— Vol. 164.— P. 219—224.
 28. Lange P., Marott L., Vestbo I. et al. Prediction of the clinical course of COPD using the new GOLD classification. A study of the general population // *Am J Respir Crit Care Med.*— 2012.— Vol. 186 (10).— P. 975—981. doi: 10.1164/rccm.201207-1299OC.
 29. Li M.X., Jiang D.Q., Wang Y. et al. Signal Mechanisms of Vascular Remodeling in the Development of Pulmonary Arterial Hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*— 2016.— Vol. 67 (2).— P. 82—90. doi: 10.1097/FJC.0000000000000328.
 30. Magee F., Wright J.L., Wiggs B.R. et al. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.*— 1988.— Vol. 43 (3).— P. 183—189.
 31. Mannino D.M., Thom D., Swensen A., Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD // *Eur. Respir. J.*— 2008.— Vol. 32 (4).— P. 962—969. doi: 10.1183/09031936.00012408.
 32. Mastrangelo G., Marangi G., Ballarin M.N. et al. Osteopontin, asbestos exposure and pleural plaques: a cross-sectional study // *BMC Public Health.*— 2011.— Vol. 11.— P. 220. doi: 10.1186/1471-2458-11-220.
 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 (6 Suppl).— P. 39S—51S. doi: 10.1378/chest.10-0087.
 34. Nana-Sinkam S.P., Lee J.D., Sotto-Santiago S. et al. Prostacyclin prevents pulmonary endothelial cell apoptosis induced by cigarette smoke // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2007.— Vol. 175 (7).— P. 676—685.
 35. O'Regan A.W., Chupp G.L., Lowry J.A. et al. Osteopontin is associated with T cells in sarcoid granulomas and has T cell adhesive and cytokine-like properties in vitro // *J. Immunol.*— 1999.— Vol. 162 (2).— P. 1024—1031.
 36. Oswald-Mammosser M., Weitzenblum E., Quoix E. et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure // *Chest.*— 1995.— Vol. 107 (5).— P. 1193—1198.
 37. Park S.W., Lee C.S., Lee C.K. et al. Severity predictors in eschar-positive scrub typhus and role of serum osteopontin // *Am. J. Trop. Med. Hyg.*— 2011.— Vol. 85, № 5.— P. 924—930. doi: 10.4269/ajtmh.2011.11-0134.
 38. Peinado V.I., Pizarro S., Barbera J.A. Pulmonary vascular involvement in COPD // *Chest.*— 2008.— Vol. 134 (4).— P. 808—814. doi: 10.1378/chest.08-0820.
 39. Pfeifer R., Darwiche S., Kohut L. et al. Cumulative effects of bone and soft tissue injury on systemic inflammation: a pilot study // *Clin. Orthop. Relat. Res.*— 2013.— Vol. 471, N 9.— P. 2815—2821. doi: 10.1007/s11999-013-2908-8.
 40. Saker M., Lipskaia L., Marcos E. et al. Osteopontin, a Key Mediator Expressed by Senescent Pulmonary Vascular Cells in Pulmonary Hypertension // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2016.— Vol. 36 (9).— P. 1879—1890. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307839.
 41. Schipper M.E., Scheenstra M.R., van Kuik J. et al. Osteopontin: a potential biomarker for heart failure and reverse remodeling after left ventricular assist device support // *J. Heart Lung Transplant.*— 2011.— Vol. 30, N 7.— P. 805—810. doi: 10.1016/j.healun.2011.03.015.
 42. Shan M., Yuan X., Song L.Z. et al. Cigarette smoke induction of osteopontin (SPP1) mediates T(H)17 inflammation in human and experimental emphysema // *Sci. Transl. Med.*— 2012.— Vol. 4, N 117.— P. 117—119. doi: 10.1126/scitranslmed.3003041.
 43. Shujaat A., Minkin R., Eden E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*— 2007.— Vol. 2 (3).— P. 273—282.
 44. Thabut G., Dauriat G., Stern J.B. et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation // *Chest.*— 2005.— Vol. 127 (5).— P. 1531—1536.
 45. Tsukui T., Ueha S., Abe J. et al. Qualitative rather than quantitative changes are hallmarks of fibroblasts in bleomycin-induced pulmonary fibrosis // *Am. J. Pathol.*— 2013.— Vol. 183, N 3.— P. 758—773. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.06.005.
 46. Wang Y., Han D.D., Wang H.M. et al. Downregulation of osteopontin is associated with fluoxetine amelioration of monocrotaline-induced pulmonary inflammation and vascular remodeling // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*— 2011.— Vol. 38, N 6.— P. 365—372. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05516.x.
 47. Wells J.M., Washko G.R., Han M.K. et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD // *N. Engl. J. Med.*— 2012.— Vol. 367 (10).— P. 913—921. doi: 10.1056/NEJMoa1203830.
 48. Wright J.L., Levy R.D., Churg A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment // *Thorax.*— 2005.— Vol. 60 (7).— P. 605—609.
 49. Wright J.L., Petty T., Thurlbeck W.M. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial // *Lung.*— 1992.— Vol. 170 (2).— P. 109—124.
 50. Wuertemberger G., Zielinsky J., Sliwinsky P. et al. Survival in chronic obstructive pulmonary disease after diagnosis of pulmonary hypertension related to long-term oxygen therapy // *Lung.*— 1990.— Vol. 168, Suppl.— P. 762—769.
 51. Yang I.V., Coldren C.D., Leach S.M. et al. Expression of cilium-associated genes defines novel molecular subtypes of idiopathic pulmonary fibrosis // *Thorax.*— 2013.— Vol. 68 (12).— P. 1114—1121. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202943.
 52. Yildiz P., Oflaz H., Cine N. et al. Gene polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase enzyme associated with pulmonary hypertension in patients with COPD // *Respir. Med.*— 2003.— Vol. 979 (12).— P. 1282—1288.
 53. Zvezdin B., Milutinov S., Kojicic M. et al. A postmortem analysis of major causes of early death in patients hospitalized with COPD exacerbation // *Chest.*— 2009.— Vol. 136 (2).— P. 376—380. doi: 10.1378/chest.08-2918.

О.О. Крахмалова, О.А. Гетман

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Синдром легеневої гіпертензії при коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця

У статті висвітлено результати наукових досліджень останніх років з вивчення актуальної проблеми сучасної кардіології та пульмонології — формування синдрому легеневої гіпертензії у пацієнтів з поєднанням хронічного обструктивного захворювання легень та ішемічної хвороби серця. Вказано на поширеність даного симптомокомплексу, вплив на виживаність пацієнтів, основні фактори патогенезу, роль цитокинового дисбалансу, ендотеліальної дисфункції, генетичних порушень, відображено актуальність вивчення нових біохімічних маркерів легеневої гіпертензії.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, коморбідність, синдром легеневої гіпертензії, фактори патогенезу.

O.O. Krakhmalova, O.A. Hetman

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Syndrome of pulmonary hypertension at the comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease

The review highlights the results of recent scientific researches with investigation of the topic problem of the contemporary cardiology and pulmonology, the formation of pulmonary hypertension syndrome in patients with combination of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. The prevalence of this complex of symptoms has been considered, as well as its effects on patients' survival, the main factors of pathogenesis, the role of cytokine imbalance, endothelial dysfunction, and genetic disturbances. The topicality of the investigation of new biochemical markers of pulmonary hypertension has been outlined.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, comorbidity, pulmonary hypertension syndrome, pathogenesis factors.