

УДК 616.24-007.272-036-06+ 616.12-008.331.1+ 616-008.9+616.89-008

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.4.3>

ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Марущак Марія Іванівна,

доктор медичних наук, професор,
декан факультету іноземних студентів

Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського
ORCID: 0000-0001-6754-0026

Семерез Олександр Володимирович,

аспірант кафедри функціональної та лабораторної діагностики

Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського
ORCID: 0009-0000-2379-8009

Сабадишин Ростислав Олексійович,

доктор медичних наук, професор,
ректор КЗВО «Рівненська медична академія»

ORCID: 0000-0002-9754-8667

Литвин Ігор Леонтійович,

спеціаліст вищої категорії, викладач-методист,

Фаховий медичний коледж КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID: 0000-0002-3262-3670

Мялюк Оксана Петрівна,

кандидат біологічних наук,

завідувач кафедри фундаментальних дисциплін
КЗВО «Рівненська медична академія»

ORCID: 0000-0002-5090-6607

Супутні захворювання негативно впливають на прогноз, симптоми та якість життя пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Відповідно до рекомендацій Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), ХОЗЛ є поширеним захворюванням, якому можна запобігти та вилікувати, що характеризується постійними респіраторними симптомами та обмеженням повітряного потоку внаслідок аномалій дихальних шляхів та/або альвеол, які зазвичай спричинені через значний вплив шкідливих частинок або газів. Як відомо з наукових публікацій, найбільш поширеними супутніми захворюваннями для ХОЗЛ є метаболічні розлади, як-от: артеріальна гіпертензія (51%), дисліпідемія (36%), цукровий діабет (24%), абдомінальне ожиріння (15%). Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є, мабуть, найважливішими супутніми захворюваннями за ХОЗЛ. Хронічне запалення, пов'язане з ХОЗЛ, сприяє утворенню та прогресуванню атеросклеротичної бляшки, яка в періоди гострої запальної стимуляції, зокрема інфекції дихальних шляхів або ХОЗЛ, розривається та спричиняє гострий серцево-судинний розлад. Ремодельовання легеневої артерії спостерігається на ранніх стадіях ХОЗЛ і призводить до легеневої гіпертензії (ЛГ). Це ремодельовання є наслідком ендотеліальної дисфункції та коагулопатії, а також специфічних для легень механізмів, як-от гіпоксична вазоконстрикція, руйнування легеневого капілярного русла емфіземою, спричиненою курінням, запальною інфільтрацією судинної стінки та напруженою зсуву внаслідок нерозподілу кровообігу. Майже 30% пацієнтів із ХОЗЛ мають один або більше компонентів метаболічного синдрому, включаючи абдомінальне ожиріння, дисліпідемію, гіпертензію та гіперглікемію, що погіршує прогноз. Депресія і тривожні розлади в два-три рази частіше зустрічаються в людей з хронічними захворюваннями, включаючи ХОЗЛ, ніж у людей без хронічних фізичних захворювань. Отже, супутні захворювання ускладнюють розвиток та лікування ХОЗЛ, тому необхідно приділяти більше уваги цьому питанню як у клінічних, так і в дослідницьких умовах.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, серцево-судинні захворювання, метаболічний синдром, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, психічні розлади.

Mariya Marushchak, Oleksandr Semerez, Rostyslav Sabadyshyn, Igor Lytvyn, Oksana Mialiuk.
Features of the comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease

Comorbidities negatively affect the prognosis, symptoms, and quality of life of patients with COPD. According to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines, COPD is a common, preventable, and treatable disease characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation due to airway and/or alveolar abnormalities, usually caused by significant exposure to harmful particles or gases. As you know, a significant number of scientific publications determine that the most common comorbidities for COPD are metabolic disorders, such as hypertension (51%), dyslipidemia (36%), diabetes (24%), and abdominal obesity (15%). Cardiovascular diseases are probably the most important concomitant diseases in COPD. Chronic inflammation associated with COPD contributes to the formation and progression of atherosclerotic plaque, which ruptures during periods of acute inflammatory stimulation, such as respiratory tract infection or COPD, and causes an acute cardiovascular event. Pulmonary artery remodeling is observed in the early stages of COPD and leads to pulmonary hypertension. This remodeling results from endothelial dysfunction and coagulopathy, as well as lung-specific mechanisms such as hypoxic vasoconstriction, destruction of the pulmonary capillary bed by smoking-induced emphysema, inflammatory infiltration of the vascular wall, and shear stress due to circulatory redistribution. Almost 30% of patients with COPD have one or more components of the metabolic syndrome, including abdominal obesity, dyslipidemia, hypertension, and hyperglycemia, which worsen the prognosis. Depression and anxiety disorders are two to three times more common in people with chronic conditions, including COPD than in people without chronic physical conditions. Consequently, comorbidities complicate the development and treatment of COPD, so it is necessary to pay more attention to this issue in both clinical and research settings.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular diseases, metabolic syndrome, diabetes, hypertension, mental disorders.

Вступ. Уявлення про хронічне обструктивне захворювання легень (далі – ХОЗЛ) як про хворобу змінилося. ХОЗЛ більше не є «просто захворюванням легень», а нещодавно було описано як легеневий компонент систематичного ендотеліального захворювання, за якого низка «запальних» процесів одночасно вражає кілька органів, що призводить до мультиморбідного стану, без будь-яких чітких вказівок щодо того, яка саме хвороба була першою [1; 2]. ХОЗЛ є поширеним захворюванням у більшості розвинутих країн із традиційним вживанням тютюну і в багатьох країнах, що розвиваються. Згідно з нещодавно опублікованими оцінками, у 2010 році було зареєстровано 384 мільйони випадків ХОЗЛ, що відповідає глобальній поширеності 11,7% (95% довірчий інтервал (ДІ); 8,4–15,0%) [3]. Усі проведені дослідження сходяться в прогнозах, що як захворюваність, так і смертність від ХОЗЛ зростає і найближчим часом воно стане причиною понад 6 мільйонів смертей щорічно в усьому світі, ставши, таким чином, третьою основною причиною смерті у світі [4]. Загальне старіння населення світу посилює цю тенденцію, частково через те, що поширеність вища у вікових групах старше 50 років (середній вік пацієнтів із ХОЗЛ становить 70 років [5; 6], а частково через хвороби залишається високим у людей похилого віку. Для чоловіка старше 55 років, який не хворіє на ХОЗЛ, оцінений ризик розвитку хвороби протягом наступних 40 років становить 24% [7].

Наше загальне розуміння хвороби значно покращилося за останні 10 років. Епідеміологічні та великі клінічні дослідження допомогли зрозуміти важливість наявності супутніх захво-

рювань [8; 9]. Поглиблене розуміння патофізіології ХОЗЛ, зосереджене на концепції системного запалення, також допомогло пояснити високу частоту основних супутніх захворювань (як-от серцево-судинні, скелетні та аліментарні розлади) на додаток до супутніх умов, які можна було би природно очікувати через похилий вік пацієнтів і спільні фактори ризику (рис. 1).

Проспективні дослідження, проведені на важких пацієнтах із ХОЗЛ, показують, що практично всі вони мали принаймні інше хронічне захворювання, а половина з них мала чотири або більше супутніх захворювань [10; 11]. Ці хронічні хвороби часто пов'язані з палінням, системним запаленням і старінням, але вони виникають у більш молодому віці у пацієнтів із ХОЗЛ, ніж у загальній популяції [12]. Супутні захворювання негативно впливають на прогноз, симптоми та якість життя пацієнтів із ХОЗЛ, але, наскільки нам відомо, їх вплив на критерії клінічного контролю вивчено лише частково. У цій статті ми розглянемо основні супутні захворювання, які зустрічаються в пацієнтів із ХОЗЛ.

Мета дослідження – проаналізувати та узагальнити вплив супутніх патологій на розвиток і перебіг хронічного обструктивного захворювання легень.

Матеріали та методи. В огляді ми використовували метод вибіркості, порівняння та об'єднання результатів досліджень різних країн і часових меж. Проаналізовано понад 100 наукових статей із заданої тематики.

Результати. Відповідно до рекомендацій Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), ХОЗЛ є поширеним захворю-

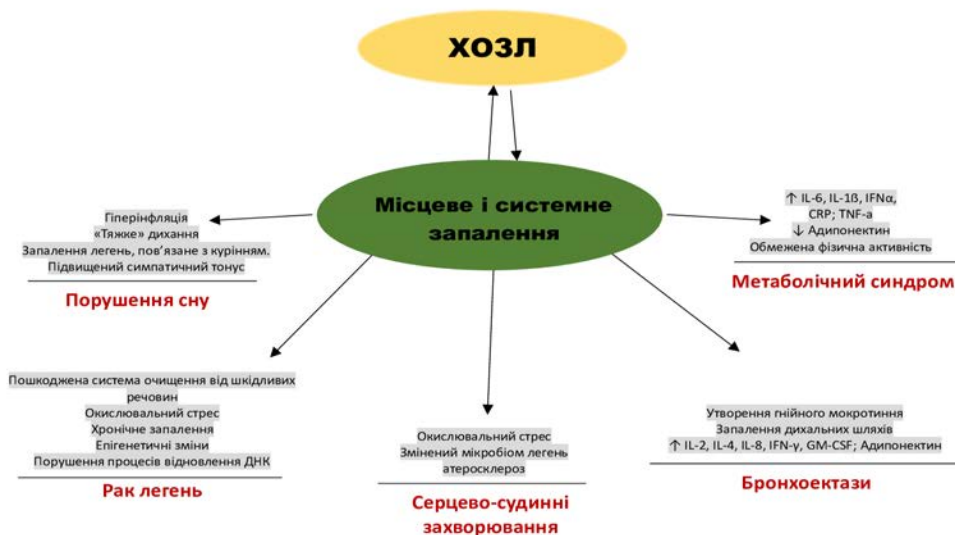


Рис. 1. ХОЗЛ і супутні захворювання

Примітка: ↑ підвищена вираженість; ↓ знижена експресія.

ванням, якому можна запобігти та вилікувати, що характеризується постійними респіраторними симптомами та обмеженням повітряного потоку внаслідок аномалій дихальних шляхів та/або альвеол, які зазвичай спричинені через значний вплив шкідливих частинок або газів [4]. ХОЗЛ також характеризується системним компонентом із підвищеною поширеністю супутніх хронічних захворювань. Частішими хронічними розладами, пов'язаними з ХОЗЛ, є серцево-судинні, метаболічні та психологічні захворювання. Ці супутні захворювання часто не діагностуються, а отже, не лікуються [13; 14]. Як відомо, значна кількість наукових публікацій визначає, що найбільш поширеними супутніми захворюваннями для ХОЗЛ є метаболічні розлади, як-от: артеріальна гіпертензія (51%), дисліпідемія (36%), цукровий діабет (24%) абдомінальне ожиріння (15%) [10; 11; 14–18]. Їх комбінація називається метаболічним синдромом – сильним предиктором ризику серцево-судинних захворювань [19]. Метаболічний синдром частіше зустрічається у хворих на ХОЗЛ, ніж у загальній популяції. Це пояснюється вищим рівнем задишки, нижчою переносимістю фізичних навантажень, яка вимірюється тестом із 6-хвилинною ходьбою (6MWD), вищими показниками тест-оцінки COPD Assessment Test (CAT) і більш частими загостреннями [19; 20] (рис. 2).

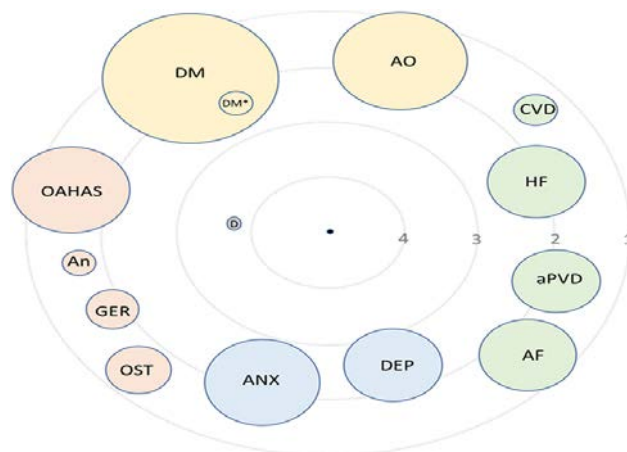


Рис. 2. Вплив супутніх патологій на критерії клінічного контролю ХОЗЛ. Дослідження CLAVE [21]

Примітка: розмір кіл відображає поширеність патологій, тоді як відстань до центру являє собою співвідношення шансів для захворювань і контролю ХОЗЛ (чим ближче захворювання до центру фігури, тим негативніше воно впливає на контроль ХОЗЛ). Центральний чорний круг (у центрі) – зона, де відсутній контроль ХОЗЛ. Зелени кола: серцево-судинні захворювання. Жовті кола: захворювання обміну речовин. Сині кола: психічні розлади. Помаранчеві кола: інші захворювання. Сіре коло: деменція. AO: абдомінальне ожиріння. CVD: цереброваскулярні захворювання. HF: серцева недостатність. aPVD: захворювання периферичних артерій. AF: фібриляція передсердь. DEP: депресія. ANX: тривога. OST: остеопороз. GER: гастроєзофагеальний рефлюкс. AN: анемія. OAHAS: синдром обструктивного апноє/гіпноє уві сні. DM: цукровий діабет. DM*: цукровий діабет з ураженням органів. D: деменція.

Серцево-судинні захворювання (далі – ССЗ) є, мабуть, найважливішими супутніми захворюваннями за ХОЗЛ. Наприклад, у пацієнтів із серцевою недостатністю поширеність ХОЗЛ коливається від 13% до 39%, а у випадку фібриляції передсердь – у діапазоні 10–15%, хоча деякі дослідження повідомляють про понад 20% [22]. ХОЗЛ також є надзвичайно поширеним у пацієнтів із встановленою ішемічною хворобою серця (ІХС), зазвичай до третини людей з ІХС також мають ХОЗЛ. Недавнє дослідження, проведене Franssen та його колегами [23], виявило обмеження повітряного потоку у 30,5% осіб, які були пацієнтами 15 кардіологічних клінік у дев'яти європейських країнах. З них 11,3% мали легку, 15,8% – помірну і 3,4% – важку або дуже серйозну обструкцію повітряного потоку. Що ще важливіше, більше 70% тих, хто мав обмеження повітряного потоку, раніше не проходили спірометрію або не діагностували захворювання легень. Системна запальна відповідь, пов'язана з ХОЗЛ, була запропонована як можливий механізм, який пов'язує ХОЗЛ і підвищений ризик ССЗ [24]. Згідно із цією гіпотезою, хронічне запалення, пов'язане з ХОЗЛ, сприяє утворенню та прогресуванню атеросклеротичної бляшки, котра в періоди гострої запальної стимуляції, як-от інфекція дихальних шляхів або ХОЗЛ, розривається та спричиняє гострий серцево-судинний розлад. Декілька досліджень показали, що пацієнти з ХОЗЛ і коморбідними ССЗ мають вищі рівні кількох системних біомаркерів запалення, включаючи фібриноген, С-реактивний білок, порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ, але без супутніх ССЗ [25]. Важливо те, що рівні запальних біомаркерів виявляються підвищеними під час і відразу після загострення, коли ризик гострих судинних розладів (гострих коронарних синдромів та інсульту) є найвищим [26]. Нарешті, продемонстровано, що ХОЗЛ асоціюється зі збільшенням товщини комплексу інтимедіа загальної сонної артерії (ТКІМ) – маркера навантаження атеросклеротичними бляшками, і що серед хворих на ХОЗЛ збільшення ТКІМ пов'язується з вищою смертністю від ССЗ [27]. Однак інші докази свідчать про те, що це може бути не все, і для деяких пацієнтів, особливо літніх людей і тих, хто має пізню стадію емфізематозного захворювання, інші механізми, пов'язані з жорсткістю артерій, можуть бути більш важливими. Наприклад, дані дослідження ECLISPE продемонстрували, що стійке системне запалення виникає лише в частини пацієнтів із ХОЗЛ. Крім того, часті загострення не мають значно більшого

ризик серцево-судинних захворювань, ніж рідкісні загострення, а лікування для зменшення системного запалення за ХОЗЛ (наприклад, статини) ще не продемонструвало переконливих і універсальних переваг [28; 29].

Ремодельовання легеневої артерії спостерігається на ранніх стадіях ХОЗЛ і призводить до легеневої гіпертензії (ЛГ). Це ремодельовання є наслідком ендотеліальної дисфункції та коагулопатії, а також специфічних для легень механізмів, як-от гіпоксична вазоконстрикція, руйнування легеневого капілярного русла емфіземою, спричиненою курінням, запальною інфільтрацією судинної стінки та напругою зсуву внаслідок перерозподілу кровообігу [30]. ЛГ визначається середнім тиском у легеневій артерії >25 мм рт. ст., пов'язаним із тиском оклюзії легеневої артерії <15 мм рт. ст. і опором легневих судин > 3 одиниць Вуда. Поширеність ЛГ за ХОЗЛ становить ~5–40% [31]. Але помірні та важкі ЛГ (>35 мм рт. ст. та > 45 мм рт. ст. відповідно) становлять лише ~5% випадків у стаціонарних групах пацієнтів. Наявність ЛГ за ХОЗЛ погіршує газообмін і задишку, а також сприяє розвитку дисфункції правого шлуночка і периферичних набряків, що веде до зростання летальності в цій категорії пацієнтів [32–34].

Різноманітні епідеміологічні та обсерваційні дослідження значною мірою підтвердили зв'язок між раком легень і ХОЗЛ [35]. У цьому відношенні спільні фактори ризику відіграють вирішальну роль для вразливих осіб. Вплив тютюну, безсумнівно, є провідним спільним знаменником обох захворювань; однак слід враховувати, що лише приблизно у 30% курців із часом розвивається клінічно значуще ХОЗЛ, тоді як у 10–15% розвивається рак легень [36]. Подібним чином професійний вплив, а також тверді частки (ТЧ) є основними факторами ризику як для раку легень, так і для ХОЗЛ [37–40]. Хронічне запалення, генетична сприйнятливість, передчасне старіння – це лише деякі з потенційно поширених патогенетичних механізмів. Що стосується генетичної схильності, опубліковані повногеномні дослідження раку легень і ХОЗЛ виявили перекивання хромосомних ділянок і генів, як-от хромосома 15q24/15q25.1 і хромосома 4q22. Перший включає гени 3 і 5 субодиниць нікотинного ацетилхолінового рецептора А (CHRNA3 і CHRNA5), тоді як другий містить ген FAM13A, що кодує N-кінцеве розширення, що містить домен Rho-GAP, який демонструє активність пригнічення пухлини через інгібування молекули внутрішньоклітин-

ної передачі сигналу RhoA [41; 42]. Крім того, повідомляється, що локус 4q31, що містить ген Hedgehog interacting protein (HHIP), який опосередковує епітеліальну мезенхімальну трансформацію (EMT) через куріння, має захисну дію як на рак легень, так і на ХОЗЛ, зокрема на одонуклеотидні поліморфізми (SNPs) rs1489759 і rs2202507. І навпаки, SNPs rs7689420, rs1489758, rs1489759 і rs10519717 були пов'язані з появою раку легень серед пацієнтів із ХОЗЛ [42, 43]. На додаток до генетичної схильності такі епігенетичні зміни, як метилювання ДНК, модифікація гістонів і експресія мікроРНК, є іншими основними факторами, залученими до експресії генів у пацієнтів з ХОЗЛ, що підвищує їх сприйнятливості до розвитку раку легень [44]. Оскільки епітеліальні клітини виробляють фенотипічні та структурні зміни, що призводять до чіткого мезенхімального фенотипу, EMT з інтересом розглядається як одна з причин раку легень серед пацієнтів з ХОЗЛ. У зв'язку із цим спостерігався високий рівень позитивних епітеліальних мезенхімальних маркерів дихальних шляхів і судинної проліферації, а також зниження основних епітеліальних маркерів у дихальних шляхах пацієнтів із ХОЗЛ. Зокрема, EMT-3 тісно пов'язаний з ангіогенезом і більшістю плоскоклітинного раку легень [45]. Сигаретний дим і окислювальний стрес спричиняють пошкодження епітеліальних клітин, що призводить до апоптозу та емфіземи, а з іншого боку, сприяють експресії індукованого гіпоксією фактора-1 α (HIF-1) і ендотеліального фактора росту судин (VEGF), прискорюючи проліферацію та інвазію пухлин [46]. Подібним чином вплив диму ставить під загрозу нормальну бар'єрну функцію легень, що призводить до хронічного запалення для підтримки прогресуючого надбання епітеліальними клітинами маркерів, пов'язаних із фіброblastами, як-от віментин, колаген I типу та гладком'язовий актин. Цей процес відомий як ендотеліальна мезенхімальна трансформація. (EndoMT) [47]. У світлі його участі в хіміотерапії та стійкості до радіації EndoMT розглядається як приваблива терапевтична мішень для підвищення ефективності лікування [48]. Мікрооточення пухлини (TME) являє собою гетерогенне середовище, що складається з різних клітинних компонентів, факторів росту, протеаз і позаклітинного матриксу (ECM), в якому прогресує сама пухлина. Лейкотрієни, які є прозапальними ліпідними медіаторами, що в основному виробляються тучними клітинами, макрофагами, нейтрофілами та еозинофілами, є критичним компонентом TME

і, як було встановлено, підвищуються в пацієнтів із ХОЗЛ. Щодо ECM відомо про аномальну експресію матриксних металопротеїназ (ММР), як-от ММР-2 і ММР-9, над тканинними інгібіторами специфічних металопротеїназ (ТІМР), що прослідковується як за ХОЗЛ, так і за проліферації пухлинних клітин [49]. У пацієнтів із ХОЗЛ пропухлинне мікрооточення сприяє неконтрольованій проліферації та пригнічує апоптоз. Пухлино асоційовані макрофаги (ТАМ) є ключовими елементами TME легень. Було достовірно продемонстровано, що ТАМ можуть поляризуватися на фенотипи М1 або М2, проявляючи як протипухлинні, так і пропухлинні двонаправлені характеристики. Секретуючи прозапальні цитокіни та хемокіни та сприяючи реакції Th1, макрофаги типу М1 виявляють позитивну імунну відповідь. З іншого боку, макрофаги М2 демонструють низьку здатність до презентації антигену та можуть викликати відповідь Th2 шляхом вивільнення інгібіторних цитокінів, як-от IL-10 або TGF- β . У результаті імунна відповідь знижується, це сприяє відновленню тканин і ангіогенезу, що призводить до підтримки пухлини [50; 51]. Цікаво, що в альвеолярних зонах, а також у дихальних шляхах пацієнтів із ХОЗЛ переважають макрофаги М2 через велику кількість цитокінів Th2, включаючи IL-4, IL-10, IL-13, CCL22 та IL-6 [52]. З клінічної точки зору ХОЗЛ може негативно вплинути на прогноз раку легень [53]. У когорті з 1126 пацієнтів із раком легень, яким проводили хірургічну резекцію, пацієнти з ХОЗЛ мали значно вищу частоту післяхірургічних ускладнень, зокрема пневмонії та тривалого витоку повітря, ніж контрольна група, хоча сама наявність ХОЗЛ не впливала на стан пацієнтів [54]. Однак існують дослідження, в яких пацієнти з тяжким ХОЗЛ демонструють суттєво знижену сукупну виживаність через 2 і 5 років [55].

Майже 30% пацієнтів з ХОЗЛ мають один або більше компонентів метаболічного синдрому (MetS), включаючи абдомінальне ожиріння, дисліпідемію, гіпертензію та гіперглікемію, що погіршує прогноз [56]. Пацієнти з ХОЗЛ і MetS, частіше жінки, мають вищий індекс маси тіла (ІМТ) та вищі показники об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), ніж пацієнти з ХОЗЛ без MetS [57]. Цікаво, що MetS у пацієнтів із легкою обструкцією дихальних шляхів характеризується втратою ваги та призводить до тяжкої форми ХОЗЛ і смерті від нього, а от пацієнти з ХОЗЛ і MetS, який пов'язаний з серцево-судинними патологіями, в більшості помирають

через серцево-судинні ускладнення, таким чином не досягаючи кінцевої стадії ХОЗЛ [58]. Кілька досліджень показали, що пацієнти з ХОЗЛ і нижчим показником ІМТ мають підвищений ризик смертності порівняно з пацієнтами з надмірною вагою або ожирінням; це відомо як «парадокс ожиріння». Можлива причина полягає в тому, що ІМТ не може відрізнити метаболічно та функціонально активну м'язову масу (м'язи) та жирову масу, а більшість пацієнтів із ХОЗЛ мають прогресивну втрату м'язової маси. Іншим можливим поясненням є те, що зменшення об'єму легень у пацієнтів з ожирінням може захищати від гіперінфляції за розвинутого ХОЗЛ, покращуючи функцію легень [59]. Розвиток MetS за ХОЗЛ є багатофакторним, але окислювальний стрес, системне запалення та зниження фізичної активності є загальними ознаками обох захворювань [60]. Як згадувалося вище, запалення легень під час ХОЗЛ призводить до хронічного підвищення рівня прозапальних цитокінів, як-от ІЛ-6, ІЛ-1 β , CRP і TNF- α як у сироватці крові, так і на рівні дихальних шляхів [61]. Ці прозапальні цитокіни сприяють резистентності до інсуліну, що своєю чергою сприяє розвитку цукрового діабету 2-го типу. Крім того, окислювальний стрес, викликаний вдиханням сигаретного диму або запаленням, знижує резистентність до інсуліну [62]. Системне хронічне запалення також сприяє утворенню атеросклеротичних бляшок. Постулюється порочне коло, що зв'язує MetS і ХОЗЛ: погіршення функції легень у пацієнтів із ХОЗЛ призводить до гіподинамії, збільшення тенденції до наростання ваги, а надмірне збільшення ваги не тільки прискорює погіршення функції легень, але також накладає додаткові обмеження на фізичну активність [63]. Ці пацієнти мають більш виражену задишку і меншу толерантність до фізичних навантажень порівняно з пацієнтами без ожиріння з ХОЗЛ [64]. Крім того, специфічні фактори, пов'язані з ХОЗЛ, зокрема використання стероїдів, також можуть сприяти MetS. Пероральні глюкокортикоїди, що застосовуються пацієнтами із загостренням ХОЗЛ, можуть підвищувати рівень глюкози в крові, рівень ліпопротеїнів і апетит, а також спричиняти атрофію м'язів і абдомінальне ожиріння. Запалення жирової тканини було запропоновано як ще один ключовий фактор, що взаємозв'язує ХОЗЛ і MetS. Жирова тканина є органом, який бере активну участь у виробництві та вивільненні кількох білків, як-от адипонектин, з такими фізіологічними функціями, як імунітет, чутливість до інсуліну, мета-

болізм ліпідів і глюкози та запалення [65–67]. У пацієнтів з ожирінням сироваткові рівні загального адипонектину та його ізоформ знижуються непропорційно [68]. Крім того, лептин виробляється жировою тканиною і він бере участь у регуляції енергетичного балансу та споживання їжі за механізмом зворотного зв'язку за участю гіпоталамуса. Лептин також має імуномодулюючу функцію, що призводить до надмірної експресії прозапальних цитокінів. Експресія рецепторів лептину в легенях свідчить про те, що цей медіатор може також діяти на легені. Нікотин сприяє виробленню лептину жировою тканиною. Системні підвищення концентрації лептину пов'язані зі зниженням легеневої функції, а під час ХОЗЛ рівень лептину в сироватці крові та співвідношення лептину до адипонектину зростає [69].

Депресія і тривожні розлади у два-три рази частіше зустрічаються в людей з хронічними захворюваннями, включаючи ХОЗЛ, ніж у людей без хронічних фізичних захворювань [70; 71]. Обидва захворювання пов'язані з гіршими оцінками в анкетах якості життя ХОЗЛ, включаючи тест оцінки САТ, і з вищим ризиком загострень [72–74]. У дослідженні CLAVE за участю пацієнтів із тяжким ХОЗЛ в Іспанії поширеність депресії та тривоги досягла цифр 11,8 та 14,1% відповідно, і вдвічі частіше – у неконтрольованих пацієнтів (клінічно контрольовані пацієнти – пацієнти з балом САТ ≤ 16 і без загострень протягом останніх трьох місяців). Залізодифіцитна анемія, розлади сну (синдром гіповентиляції за ожиріння) і гастроєзофагеальний рефлюкс також частіше спостерігалися в пацієнтів із критеріями неконтрольованого ХОЗЛ. [75]. Нарешті, супутнім захворюванням, яке найбільше вплинуло на клінічний контроль ХОЗЛ, була деменція, але її поширеність була дуже низькою. Автори дослідження вважали, що це сталося через неминучу упередженість відбору. Хоча частота деменції зростає в пацієнтів із ХОЗЛ і є сильним предиктором погіршення якості життя, пацієнти з помірною та важкою деменцією зазвичай не можуть виконати якісну спірометрію, тому їх виключили з дослідження, оскільки критерії обструкції не можна було визначити і продемонструвати [21; 76] (рис. 2).

Обструктивне апное сну (OSA) – відносно поширене захворювання, яке часто недооцінюють, хоча воно впливає на якість життя. Дослідницька заява Американського торакального товариства 2018 року підкреслила важливість зосередження уваги на сні як важливому факторі в догляді за пацієнтами з ХОЗЛ

[77]. Співіснування OSA та ХОЗЛ відоме як синдром перекрыття (OS) і вперше було описано в 1985 році Flenley [78], який припустив потенційну синергію між двома захворюваннями. Епідеміологічні дослідження показують, що поширеність OS становить 1–3,6% у загальній популяції [79]. Цікаво, що пацієнти з OS і ХОЗЛ мають підвищений ризик загострень і смертності порівняно з пацієнтами тільки з ХОЗЛ або тільки з OSA [80]. Під час сну відбувається багато змін у диханні, зокрема спостерігається зниження активності дихальних м'язів і зниження дихального потягу [81]. Подібним чином, у когорті з 380 пацієнтів, госпіталізованих через загострення ХОЗЛ, було продемонстровано, що у 46% пацієнтів було виявлено OSA. Варто відзначити, що показники повторної госпіталізації були значно вищими через 30, 60 і 90 днів для суб'єктів з OSA порівняно з пацієнтами без розладів сну. Крім того, смертність була значно нижчою в пацієнтів без OSA [82]. Зміни в механіці легень призводять до невідповідності вентиляції та перфузії і зниження функціональної залишкової ємності. Під час швидкого сну припиняється діяльність допоміжних дихальних м'язів і міжреберних м'язів і відбувається вентиляція через скорочення діафрагми. Незважаючи на відсутність наслідків у здорових людей, пацієнти з ХОЗЛ можуть бути не в змозі переносити ці зміни. Фізіологічна компенсаторна реакція представлена збільшенням частоти дихання або скороченням часу видиху: ці відповіді в пацієнтів із ХОЗЛ призводять до збільшення гіперінфляції та дихального зусилля [83]. Крім того, під час сну в положенні лежачи збільшується опір верхніх дихальних шляхів, що призводить до обструкції повітряного потоку, що може погіршити гіперінфля-

цію та гіповентиляцію у пацієнтів з ХОЗЛ [84]. Фактори, які сприяють респіраторним обструктивним явищам у пацієнтів із ХОЗЛ, включають ростральну рідину, зрушення з положення лежачи та пов'язане з курінням запалення верхніх дихальних шляхів [85; 86]. Як наслідок, пацієнти з ХОЗЛ мають погану якість сну, часті пробудження та нічну десатурацію кисню, що має такі важливі клінічні наслідки, як підвищений ризик серцево-судинних розладів, госпіталізації та смертності [87]. Chaouat та ін. показали, що рівні PaO₂ були нижчими, тоді як рівні PaCO₂ були вищими в пацієнтів з OS порівняно з пацієнтами з OSA [88]. За OS епізодична десатурація сну виникає через низьку вихідну лінію насичення, що призводить до періодичної гіпоксії, яка погіршує вже наявний гіпоксичний стан пацієнта між епізодами [89]. Це призводить до вивільнення медіаторів запалення, окислювального стресу та підвищення симпатичного тону, що призводить до ендотеліальної дисфункції та підвищеного ризику серцево-судинних захворювань [90]. Крім того, гіпоксемія за OS є більш тривалою, тому в цих пацієнтів частота легеневої гіпертензії є вищою, ніж лише за ХОЗЛ або OSA [91].

Висновки. Ми дійшли висновку, що з'являється все більше доказів шкідливого взаємозв'язку між супутніми захворюваннями та ХОЗЛ, але ця область досліджень перебуває на ранніх стадіях. Супутні захворювання ускладнюють розвиток та лікування ХОЗЛ, тому необхідно приділяти більше уваги даному питанню як у клінічних, так і в дослідницьких умовах. Основні механізми, що зв'язують ХОЗЛ із супутніми захворюваннями, можуть бути ідеальними мішенями для персоналізованих стратегій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Fabbri L. M. Smoking, not COPD, as the disease. *N. Engl. J. Med.* 2016. № 374. P. 1885–1886.
2. Rabe K. F., Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2017. № 389. P. 1931–1940.
3. Adeloye D., Chua S., Lee C., Basquill C., Papana A., Theodoratou E et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health.* 2015. № 5. P. e020415.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD.* URL: <http://www.goldcopd.org> (date of access: 02.11.2024).
5. HAS – Professionnels. *Haute Autorité de Santé.* URL: <https://www.has-sante.fr> (date of access: 02.11.2024).
6. van Durme Y. M., Verhamme K. M., Stijnen T., van Rooij F. J. A., Van Pottelberge G. R., Hofman A., et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. *Chest.* 2009. № 135. P. 368–377.
7. Crisafulli E., Costi S., Luppi F., Cirelli G., Cilione C., Coletti O., et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax.* 2008. № 63. P. 487–492.
8. Celli B. R., Thomas N. E., Anderson J. A., Ferguson, G. T., Jenkins, C. R., Jones, P. W., et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. № 178. P. 332–338.
9. Tashkin D. P., Celli B., Senn S., Burkhart D., Kesten S., Menjoge S., et al. UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008. № 359. P. 1543–1554.
10. Vanfleteren L. E., Spruit M. A., Groenen M., Gaffron S., van Empel V. P., et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2013. № 187(7), P. 728–735. URL: <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1665OC>

11. Almagro P., Cabrera F. J., Diez J., Boixeda R., Alonso Ortiz M. B., Murio C., Soriano, J. B., et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest*. 2012. № 142(5). P. 1126–1133.
12. Divo M. J., Celli B. R., Poblador-Plou B., Calderón-Larrañaga A., de-Torres J. P., Gimeno-Feliu L. A., et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a disease of early aging: evidence from the EpiChron cohort. *PLoS One*. 2018. № 13(2). P. e0193143.
13. Smith M.C., Wrobel J.P. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int. J. COPD*. 2014. № 9. P. 871–88. <https://doi.org/10.2147/COPD.S49621>
14. Особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень в осіб старшого віку. *Медсестринство* / Ю.Г. Богута та ін. 2017. № 2. С. 26–30.
15. Raheison C., Ouaalaya E. H., Bernady A., Casteigt J., Nocent-Eijnani C., Falque L., et al. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. *BMC Pulm. Med*. 2018. № 18(1). P. 117. <https://doi.org/10.1186/S12890-018-0684-7>
16. Hansen N. S., Ångquist L., Lange P., Jacobsen R. Comorbidity clusters and healthcare use in individuals with COPD. *Respir. Care*. 2020. № 65(8). P. 1120–1127. <https://doi.org/10.4187/RESPCARE.07136>
17. Divo M., Cote C., De Torres J. P., Casanova C., Marin J. M., Pinto-Plata V., et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J. Respir. Crit. Care Med*. 2012. № 186(2). P. 155–161. <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0034OC>
18. Pelaia C., Pastori D., Armentaro G., Miceli S., Cassano V., Barbara K., et al. Predictors of renal function worsening in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a multicenter observational study. *Nutrients*. 2021. № 13(8). P. 2811.
19. Cebon Lipovec N., Beijers R. J. H. C. G., van den Borst B., Doehner W., Lainscak M., Schols A. M. W. J. The prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *COPD*. 2016. № 13(3). P. 399–406. <https://doi.org/10.3109/15412555.2016.1140732>
20. Diez-Manglano J., Barquero-Romero J., Almagro P., Cabrera F. J., López García F., Montero L., et al. COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences. *Intern. Emerg. Med*. 2014. № 9(4). P. 419–425.
21. Almagro P., Soler-Cataluña J. J., Huerta A., González-Segura D., Cosío B. G., CLAVE Study Investigators. Impact of comorbidities in COPD clinical control criteria. The CLAVE study. *BMC pulmonary medicine*. 2024. № 24(1). P. 6.
22. Roversi S., Fabbri L. M., Sin D. D., Hawkins N. M., Agustí A. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac diseases: an urgent need for integrated care. *Am J. Respir. Crit. Care Med*. 2016. № 194. P. 1319–1336.
23. Franssen F. M. E., Soriano J. B., Roche N., Bloomfield P. H., Brusselle G., Fabbri L. M., et al. Lung function abnormalities in smokers with ischemic heart disease. *Am J Respir. Crit. Care Med*. 2016. № 194. P. 568–576.
24. Roversi S., Roversi P., Spadafora G., Rossi R., Fabbri L. M. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. J. Clin. Invest*. 2014. № 44. P. 93–102.
25. Celli B. R., Locantore N., Yates J., Tal-Singer R., Miller B. E., Bakke P., et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J. Respir. Crit. Care Med*. 2012. № 185. P. 1065–1072.
26. Marchetti N., Ciccolella D. E., Jacobs M. R., Crookshank A., Gaugha, J. P., Kashem M. A., et al. Hospitalized acute exacerbation of COPD impairs flow and nitroglycerin-mediated peripheral vascular dilation. *COPD*. 2011. № 8. P. 60–65.
27. Maclay J. D., MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*. 2013. № 143. P. 798–807.
28. Criner G. J., Connett J. E., Aaron S. D., Albert R. K., Bailey W. C., Casaburi R., et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N. Engl. J. Med*. 2014. № 370. P. 2201–2210.
29. John M. E., Cockcroft J. R., McKeever T. M., Cowar W. R., Shale D. J., Johnson S. R., et al. Cardiovascular and inflammatory effects of simvastatin therapy in patients with COPD: a randomized controlled trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2015. № 10. P. 211–221.
30. Chaouat A., Naeije, R., Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *The European respiratory journal*. 2008. № 32. P. 1371–1385.
31. Chaouat A., Bugnet A. S., Kadaoui N., Schott R., Enache I., Ducoloné A., et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J. Respir. Crit. Care Med*. 2005. № 172. P. 189–194S.
32. Safdar Jyothula Z. Update on pulmonary hypertension complicating chronic obstructive pulmonary disease. *Int J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2009. № 4. P. 351–363.
33. Oswald-Mammossier M. Weitzenblum E., Quoix E. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995. № 107. P. 1193–1198.
34. Kessler R., Oswald-Mammossier M. Does lung volume reduction surgery compromise the pulmonary circulation? *Am J Respir. Crit. Care Med*. 1999. № 160. P. 1429–1430.
35. Perrotta F., D'agnano V., Scialò F., Komici K., Allocca V., Nucera F. et al. Evolving concepts in COPD and lung cancer: A narrative review. *Minerva Medica*. 2022. № 113. P. 436–448.
36. Young R., Hopkins R. J., Gamble G. D., Etzel C., El-Zein R., et al. Genetic evidence linking lung cancer and COPD: A new perspective. *Appl. Clin. Genet*. 2011. № 4. P. 99–111.
37. Eisner M. D., Anthonisen N., Coultas D., Kuenzli N., Perez-Padilla R., Postma D., et al. An Official American Thoracic Society Public Policy Statement: Novel Risk Factors and the Global Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010. № 182. P. 693–718.
38. Moayedi-Nia S., Pasquet R., Siemiatycki J., Koushik A., Ho V. Occupational Exposures and Lung Cancer Risk-An Analysis of the CARTaGENE Study. *J. Occup. Environ. Med*. 2022. № 64. P. 295–304.
39. Liu C., Yang D., Liu Y., Piao H., Zhang T., Li X., et al. The effect of ambient PM2.5 exposure on survival of lung cancer patients after lobectomy. *Environ. Health*. 2023. № 22. P. 23.

40. Mazzeo G., Ferraraccio F., Prati M., Annunziata S., Bianco A., Mezzogiorno A., et al. Effects of diesel exhaust particles on human lung epithelial cells: An in vitro study. *Respir. Med.* 2007. № 101. P. 1155–1162.
41. Ziolkowska-Suchanek I., Mosor M., Gabryel P., Grabicki M., Żurawek M., Fichna M., et al. Susceptibility loci in lung cancer and COPD: Association of IREB2 and FAM13A with pulmonary diseases. *Sci. Rep.* 2015. № 5. P. srep13502.
42. Young R. P., Whittington C. F., Hopkins R. J., Hay B. A., Epton M. J., Gamble G. D. FAM13A locus in COPD is independently associated with lung cancer—evidence of a molecular genetic link between COPD and lung cancer. *Appl. Clin. Genet.* 2010. № 4. P. 1–10.
43. Xu J., Shang Y., Cai F., Zhang S., Xiao Z., Wang H., et al. Correlation between lung cancer and the HHIP polymorphisms of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Chinese Han population. *Genes Immun.* 2018. № 20. P. 273–280.
44. Tessema M., Yingling C. M., Picchi M. A., Wu G., Liu Y., Weissfeld J. L., et al. Epigenetic Repression of CCDC37 and MAP1B Links Chronic Obstructive Pulmonary Disease to Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2015. № 10. P. 1181–1188.
45. Mahmood M. Q., Ward C., Muller H. K., Sohal S. S., Walters E. H. Epithelial mesenchymal transition (EMT) and non-small cell lung cancer (NSCLC): A mutual association with airway disease. *Med. Oncol.* 2017. № 34. P. 45.
46. Qi C., Sun S.-W., Xiong X.-Z. From COPD to Lung Cancer: Mechanisms Linking, Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2022. № 17. P. 2603–2621.
47. Clere N., Renault S., Corre I. Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020. № 8. P. 747.
48. Choi K. J., Nam J.-K., Kim J.-H., Choi S.-H., Lee Y.-J. Endothelial-to-mesenchymal transition in anticancer therapy and normal tissue damage. *Exp. Mol. Med.* 2020. № 52. P. 781–792.
49. Houghton A. M. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2013. № 13. P. 233–245.
50. Boutilier A. J., Elswa S. F. Macrophage Polarization States in the Tumor Microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. № 22. P. 6995.
51. Liu J., Geng X., Hou J., Wu G. New insights into M1/M2 macrophages: Key modulators in cancer progression. *Cancer Cell Int.* 2021. № 21. P. 389.
52. Eapen M. S., Hansbro P. M., McAlinden K., Kim R. Y., Ward C., Hackett T. L., et al. Abnormal M1/M2 macrophage phenotype profiles in the small airway wall and lumen in smokers and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Sci. Rep.* 2017. № 7. P. 13392.
53. Suzuki H., Yamada Y., Koh E., Yoshino I., Sekine Y. Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Relationship to Lung Cancer Prognosis after Surgical Resection. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012. № 61. P. 124–130.
54. Roy E., Rheault J., Pigeon M.-A., Ugalde P. A., Racine C., Simard S., et al. Lung cancer resection and postoperative outcomes in COPD: A single-center experience. *Chronic Respir. Dis.* 2020. № 17.
55. Bugge A., Lund M. B., Brunborg C., Solberg S., Kongerud J. Survival After Surgical Resection for Lung Cancer in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2016. № 101. P. 2125–2131.
56. Cebon Lipovec N., Beijers R. J., van den Borst B., Doehner W., Lainscak M., Schols A. M. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2016. № 13. P. 399–406. doi: 10.3109/15412555.2016.1140732
57. Díez-Manglano J., Barquero-Romero J., Almagro P., Cabrera F.J., García F.L., Montero L., Soriano J. B. COPD patients with and without metabolic syndrome: Clinical and functional differences. *Intern. Emerg. Med.* 2013. № 9. P. 419–425. doi: 10.1007/s11739-013-0945-7
58. Watz H., Waschki B., Kirsten A., Müller K. C., Kretschmar G., Meyer T., et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: Frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest.* 2009. № 136. P. 1039–1046. doi: 10.1378/chest.09-0393
59. Guo Y., Zhang T., Wang Z., Yu F., Xu Q., Guo W., et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine.* 2016. № 95. P. e4225. doi: 10.1097/MD.0000000000004225
60. Clini E., Crisafulli E., Radaeli A., Malerba M. COPD and the metabolic syndrome: An intriguing association. *Intern. Emerg. Med.* 2011. № 8. P. 283–289. doi: 10.1007/s11739-011-0700-x
61. Röpcke S., Holz O., Lauer G., Müller M., Rittinghausen S., Ernst P., et al. Repeatability of and relationship between potential COPD biomarkers in bronchoalveolar lavage, bronchial biopsies, serum, and induced sputum. *PLoS ONE.* 2012. № 7. P. e46207. doi: 10.1371/journal.pone.0046207
62. Cyphert T. J., Morris R. T., House L. M., Barnes T. M., Otero Y. F., Barham W. J., et al. NF- κ B-dependent airway inflammation triggers systemic insulin resistance. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015. № 309. P. R1144–R1152. doi: 10.1152/ajpregu.00442.2014
63. Franssen F. M. E., O'Donnell D. E., Goossens G. H., Blaak E. E., Schols A. M. W. J. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax.* 2008. № 63. P. 1110–1117. doi: 10.1136/thx.2007.086827
64. Monteiro F., Camillo C. A., Vitorasso R., Sant'anna T., Hernandes N.A., Probst V.S., et al. Obesity and Physical Activity in the Daily Life of Patients with COPD. *Lung.* 2012. № 190. P. 403–410. doi: 10.1007/s00408-012-9381-0
65. Tkacova R. Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: May Adipose Tissue Play a Role? Review of the Literature and Future Perspectives. *Mediat. Inflamm.* 2010. № 2010. P. 585989. doi: 10.1155/2010/585989
66. Perrotta F., Nigro E., Mollica M., Costigliola A., D'agnano V., Daniele A., et al. Pulmonary Hypertension and Obesity: Focus on Adiponectin. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. № 20. P. 912. doi: 10.3390/ijms20040912
67. Perrotta F., Nigro E., Pafundi P. C., Polito R., Nucera F., Scialò F., et al. Adiponectin is Associated with Neutrophils to Lymphocyte Ratio in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2020. № 18. P. 70–75. doi: 10.1080/15412555.2020.1857718

68. Bianco A., Mazzarella G., Turchiarelli V., Nigro E., Corbi G., Scudiero O., et al. Adiponectin: An Attractive Marker for Metabolic Disorders in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Nutrients. 2013. № 5. P. 4115–4125. doi: 10.3390/nu5104115
69. Krommidas G., Kostikas K., Papatheodorou G., Koutsokera A., Gourgoulialis K. I., Roussos C., et al. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: Associations with inflammatory biomarkers. *Respir. Med.* 2010. № 10. P. 40–46. doi: 10.1016/j.rmed.2009.08.012
70. Read JR, Sharpe L, Modini M, Dear BF. Multimorbidity and depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017;221:36–46. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2017.06.009>
71. Clarke D. M., Currie K. C. Depression, anxiety and their relationship with chronic diseases: a review of the epidemiology, risk and treatment evidence. *Med J Aust.* 2009. № 190(S7).
72. Miyazaki M., Nakamura H., Chubachi S., Sasaki M., Haraguchi M., Yoshida S., et al. Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores. *Respir Res.* 2014. № 15(1). P. 1–8. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-15-13>
73. Wacker M. E., Jörres R. A., Karch A., Wilke S., Heinrich J., Karrasch S., et al. Assessing health-related quality of life in COPD: comparing generic and disease-specific instruments with focus on comorbidities. *BMC Pulm Med.* 2016. № 16(1). P. 1–11.
74. Xu W, Collet JP, Shapiro S, Lin Y., Yang T., Platt R. W., et al. Independent effect of depression and anxiety on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008. № 178(9). P. 913–920.
75. Putcha N., Fawzy A., Paul G. G., Lambert A. A., Psoter K. J., Sidhaye V. K., et al. Anemia and adverse outcomes in a chronic obstructive pulmonary disease population with a high burden of comorbidities an analysis from SPIROMICS. *Ann Am Thorac Soc.* 2018. № 15(6). P. 710–717.
76. Chang S. S., Chen S., McAvay G. J., Tinetti M. E. Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults. *J. Am Geriatr. Soc.* 2012. № 60(10). P. 1839–1846.
77. Malhotra A., Schwartz A. R., Schneider H., Owens R. L., DeYoung P., Han M. K., et al. Research Priorities in Pathophysiology for Sleep-disordered Breathing in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018. № 197. P. 289–299. doi: 10.1164/rccm.201712-2510ST
78. Flenley D. Sleep in Chronic Obstructive Lung Disease. *Clin. Chest Med.* 1985. № 6. P. 651–661. doi: 10.1016/S0272-5231(21)00402-0
79. Shawon S. R., Perret J. L., Senaratna C. V., Lodge C., Hamilton G. S., Dharmage S. C. Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Sleep Med. Rev.* 2016. № 32. P. 58–68. doi: 10.1016/j.smrv.2016.02.007
80. Marin J. M., Soriano J. B., Carrizo S. J., Boldova A., Celli B. R. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: The overlap syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. № 182. P. 325–331. doi: 10.1164/rccm.200912-1869OC
81. McNicholas W. T., Hansson D., Schiza S., Grote L. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. *Eur. Respir. Rev.* 2019. № 28. P. 190064. doi: 10.1183/16000617.0064-2019
82. Naranjo M., Willes L., Prillaman B. A., Quan S. F., Sharma S. Undiagnosed OSA May Significantly Affect Outcomes in Adults Admitted for COPD in an Inner-City Hospital. *Chest.* 2020. № 158. P. 1198–1207. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.036
83. Biselli P., Grossman P. R., Kirkness J. P., Patil S. P., Smith P. L., Schwartz A. R., et al. The effect of increased lung volume in chronic obstructive pulmonary disease on upper airway obstruction during sleep. *J. Appl. Physiol.* 2015. № 119. P. 266–271. doi: 10.1152/jappphysiol.00455.2014
84. Badr C., Elkins M. R., Ellis E. R. The effect of body position on maximal expiratory pressure and flow. *Aust. J. Physiother.* 2002. № 48. P. 95–102. doi: 10.1016/S0004-9514(14)60203-8
85. White L. H., Bradley T. D. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J. Physiol.* 2013. № 591. P. 1179–1193. doi: 10.1113/jphysiol.2012.245159
86. Renner B., Mueller C. A., Shephard A. Environmental and non-infectious factors in the aetiology of pharyngitis (sore throat). *Inflamm. Res.* 2012. № 61. P. 1041–1052. doi: 10.1007/s00011-012-0540-9
87. Bouloukaki I., Fanaridis M., Testelmans D., Pataka A., Schiza S. Overlaps between obstructive sleep apnoea and other respiratory diseases, including COPD, asthma and interstitial lung disease. *Breathe.* 2022. № 18. P. 220073. doi: 10.1183/20734735.0073-2022
88. Chaouat A., Weitzenblum E., Krieger J., Ifoundza T., Oswald M., Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. № 151. P. 82–86. doi: 10.1164/ajrccm.151.1.7812577
89. McNicholas W. T. Comorbid obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular disease. *J. Thorac. Dis.* 2018. № 10((Suppl. S34)). P. S4253–S4261. doi: 10.21037/jtd.2018.10.117
90. Jean-Louis G., Zizi F., Brown D. B., Ogedegbe G., Borer J. S., et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: Evidence and underlying mechanisms. *Minerva Pneumol.* 2009. № 48. P. 277–293.
91. Sharma B., Neilan T. G., Kwong R. Y., Mandry D., Owens R. L., McSharry D., et al. Evaluation of Right Ventricular Remodeling Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Co-Existent Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea. *COPD J. Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2012. № 10. P. 4–10. doi: 10.3109/15412555.2012.719050

REFERENCES

1. Fabbri, L. M. (2016). Smoking, not COPD, as the disease. *N Engl J Med*, 374, 1885–1886.
2. Rabe, K. F., & Watz, H. (2017). Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet (London, England)*, 389(10082), 1931–1940. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31222-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31222-9)

3. Adeloje, D., Chua, S., Lee, C., Basquill, C., Papan, A., Theodoratou, E., Nair, H., Gasevic, D., Sridhar, D., Campbell, H., Chan, K. Y., Sheikh, A., Rudan, I., & Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG) (2015). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Journal of global health*, 5(2), 020415. <https://doi.org/10.7189/jogh.05.020415>
4. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*. (6. д.). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD. <http://www.goldcopd.org>
5. *HAS – Professionnels*. (6. д.). Haute Autorité de Santé. <https://www.has-sante.fr>
6. van Durme, Y. M. T. A., Verhamme, K. M. C., Stijnen, T., van Rooij, F. J. A., Van Pottelberge, G. R., Hofman, A., Joos, G. F., Stricker, B. H. C., & Brusselle, G. G. (2009). Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. *Chest*, 135(2), 368–377. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0684>
7. Crisafulli, E., Costi, S., Luppi, F., Cirelli, G., Cilione, C., Coletti, O., Fabbri, L. M., & Clini, E. M. (2008). Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. *Thorax*, 63(6), 487–492. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.086371>
8. Celli, B. R., Thomas, N. E., Anderson, J. A., Ferguson, G. T., Jenkins, C. R., Jones, P. W., Vestbo, J., Knobil, K., Yates, J. C., & Calverley, P. M. (2008). Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 178(4), 332–338. <https://doi.org/10.1164/rccm.200712-1869OC>
9. Tashkin, D. P., Celli, B., Senn, S., Burkhardt, D., Kesten, S., Menjoge, S., Decramer, M., & UPLIFT Study Investigators (2008). A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*, 359(15), 1543–1554. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805800>
10. Vanfleteren, L. E., Spruit, M. A., Groenen, M., Gaffron, S., van Empel, V. P., Bruijnzeel, P. L., Rutten, E. P., Op 't Roodt, J., Wouters, E. F., & Franssen, F. M. (2013). Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 187(7), 728–735. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1665OC>
11. Almagro, P., Cabrera, F. J., Díez, J., Boixeda, R., Alonso Ortiz, M. B., Murio, C., Soriano, J. B., & Working Group on, COPD, Spanish Society of Internal Medicine (2012). Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study. *Chest*, 142(5), 1126–1133. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2413>
12. Divo, M. J., Celli, B. R., Poblador-Plou, B., Calderón-Larrañaga, A., de-Torres, J. P., Gimeno-Feliu, L. A., Bertó, J., Zulueta, J. J., Casanova, C., Pinto-Plata, V. M., Cabrera-Lopez, C., Polverino, F., Carmona Pírez, J., Prados-Torres, A., Marin, J. M., & EpiChron–BODE Collaborative Group (2018). Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort. *PLoS one*, 13(2), e0193143. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193143>
13. Smith, M. C., & Wrobel, J. P. (2014). Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 9, 871–888. <https://doi.org/10.2147/COPD.S49621>
14. Bohuta, Yu. H., Maksiv, Kh. Ya., Hevko, U. P., Mialiuik, O. P., Marushchak, M. I. (2017). Osoblyvosti perebihu khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen v osib starshoho viku [Peculiarities of the course of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly]. *Nursing*, 2, 26–30.
15. Raherison, C., Ouaalaya, E. H., Bernady, A., Casteigt, J., Nocent-Eijnani, C., Falque, L., Le Guillou, F., Nguyen, L., Ozier, A., & Molimard, M. (2018). Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. *BMC pulmonary medicine*, 18(1), 117. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0684-7>
16. Hansen, N. S., Ångquist, L., Lange, P., & Jacobsen, R. (2020). Comorbidity Clusters and Healthcare Use in Individuals With COPD. *Respiratory care*, 65(8), 1120–1127. <https://doi.org/10.4187/respcare.07136>
17. Divo, M., Cote, C., de Torres, J. P., Casanova, C., Marin, J. M., Pinto-Plata, V., Zulueta, J., Cabrera, C., Zagaceta, J., Hunninghake, G., Celli, B., & BODE Collaborative Group (2012). Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 186(2), 155–161. <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0034OC>
18. Pelaia, C., Pastori, D., Armentaro, G., Miceli, S., Cassano, V., Barbara, K., Pelaia, G., Perticone, M., Maio, R., Pignatelli, P., Violi, F., Perticone, F., Sesti, G., & Sciacqua, A. (2021). Predictors of Renal Function Worsening in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Multicenter Observational Study. *Nutrients*, 13(8), 2811. <https://doi.org/10.3390/nu13082811>
19. Cebon Lipovec, N., Beijers, R. J., van den Borst, B., Doehner, W., Lainscak, M., & Schols, A. M. (2016). The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD*, 13(3), 399–406. <https://doi.org/10.3109/15412555.2016.1140732>
20. Díez-Manglano, J., Barquero-Romero, J., Almagro, P., Cabrera, F. J., López García, F., Montero, L., Soriano, J. B., & Working Group on COPD; Spanish Society of Internal Medicine (2014). COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences. *Internal and emergency medicine*, 9(4), 419–425. <https://doi.org/10.1007/s11739-013-0945-7>
21. Almagro, P., Soler-Cataluña, J. J., Huerta, A., González-Segura, D., Cosío, B. G., & CLAVE Study Investigators (2024). Impact of comorbidities in COPD clinical control criteria. The CLAVE study. *BMC pulmonary medicine*, 24(1), 6.
22. Roversi, S., Fabbri, L. M., Sin, D. D., Hawkins, N. M., & Agustí, A. (2016). Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 194(11), 1319–1336. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0690SO>
23. Franssen, F. M., Soriano, J. B., Roche, N., Bloomfield, P. H., Brusselle, G., Fabbri, L. M., García-Río, F., Kearney, M. T., Kwon, N., Lundbäck, B., Rabe, K. F., Raillard, A., Muellerova, H., & Cockcroft, J. R. (2016). Lung Function Abnormalities

in Smokers with Ischemic Heart Disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 194(5), 568–576. <https://doi.org/10.1164/rccm.201512-2480OC>

24. Roversi, S., Roversi, P., Spadafora, G., Rossi, R., & Fabbri, L. M. (2014). Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *European journal of clinical investigation*, 44(1), 93–102. <https://doi.org/10.1111/eci.12181>

25. Celli, B. R., Locantore, N., Yates, J., Tal-Singer, R., Miller, B. E., Bakke, P., Calverley, P., Coxson, H., Crim, C., Edwards, L. D., Lomas, D. A., Duvoix, A., MacNee, W., Rennard, S., Silverman, E., Vestbo, J., Wouters, E., Agustí, A., & ECLIPSE Investigators (2012). Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 185(10), 1065–1072. <https://doi.org/10.1164/rccm.201110-1792OC>

26. Marchetti, N., Ciccolella, D. E., Jacobs, M. R., Crookshank, A., Gaughan, J. P., Kashem, M. A., Bove, A. A., & Criner, G. J. (2011). Hospitalized acute exacerbation of COPD impairs flow and nitroglycerin-mediated peripheral vascular dilation. *COPD*, 8(2), 60–65. <https://doi.org/10.3109/15412555.2011.558541>

27. MacLay, J. D., & MacNee, W. (2013). Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*, 143(3), 798–807. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0938>

28. Criner, G. J., Connett, J. E., Aaron, S. D., Albert, R. K., Bailey, W. C., Casaburi, R., Cooper, J. A., Jr, Curtis, J. L., Dransfield, M. T., Han, M. K., Make, B., Marchetti, N., Martinez, F. J., Niewoehner, D. E., Scanlon, P. D., Scieurba, F. C., Scharf, S. M., Sin, D. D., Voelker, H., Washko, G. R., ... Canadian Institutes of Health Research (2014). Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *The New England journal of medicine*, 370(23), 2201–2210. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1403086>

29. John, M. E., Cockcroft, J. R., McKeever, T. M., Coward, W. R., Shale, D. J., Johnson, S. R., Thornton, J. G., Harrison, T. W., Knox, A. J., & Bolton, C. E. (2015). Cardiovascular and inflammatory effects of simvastatin therapy in patients with COPD: a randomized controlled trial. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 10, 211–221. <https://doi.org/10.2147/COPD.S76061>

30. Chaouat, A., Naeije, R., & Weitzenblum, E. (2008). Pulmonary hypertension in COPD. *The European respiratory journal*, 32(5), 1371–1385. <https://doi.org/10.1183/09031936.00015608>

31. Chaouat, A., Bugnet, A. S., Kadaoui, N., Schott, R., Enache, I., Ducoloné, A., Ehrhart, M., Kessler, R., & Weitzenblum, E. (2005). Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 172(2), 189–194. <https://doi.org/10.1164/rccm.200401-006OC>

32. Jyothula, S., & Saffar, Z. (2009). Update on pulmonary hypertension complicating chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 4, 351–363. <https://doi.org/10.2147/copd.s15102>

33. Oswald-Mammosser, M., Weitzenblum, E., Quoix, E., Moser, G., Chaouat, A., Charpentier, C., & Kessler, R. (1995). Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*, 107(5), 1193–1198. <https://doi.org/10.1378/chest.107.5.1193>

34. Kessler, R., & Oswald-Mammosser, M. (1999). Does lung volume reduction surgery compromise the pulmonary circulation?. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 160(4), 1429–1430. https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.4.16040_2

35. Perrotta, F., D'Agnano, V., Scialò, F., Komici, K., Allocca, V., Nucera, F., Salvi, R., Stella, G. M., & Bianco, A. (2022). Evolving concepts in COPD and lung cancer: a narrative review. *Minerva medica*, 113(3), 436–448. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.22.07962-9>

36. Young, R. P., Hopkins, R. J., Gamble, G. D., Etzel, C., El-Zein, R., & Crapo, J. D. (2011). Genetic evidence linking lung cancer and COPD: a new perspective. *The application of clinical genetics*, 4, 99–111. <https://doi.org/10.2147/TACG.S20083>

37. Eisner, M. D., Anthonisen, N., Coultas, D., Kuenzli, N., Perez-Padilla, R., Postma, D., Romieu, I., Silverman, E. K., Balmes, J. R., & Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly (2010). An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 182(5), 693–718. <https://doi.org/10.1164/rccm.200811-1757ST>

38. Moayed-Nia, S., Pasquet, R., Siemiatycki, J., Koushik, A., & Ho, V. (2022). Occupational Exposures and Lung Cancer Risk-An Analysis of the CARTaGENE Study. *Journal of occupational and environmental medicine*, 64(4), 295–304. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002481>

39. Liu, C., Yang, D., Liu, Y., Piao, H., Zhang, T., Li, X., Zhao, E., Zhang, D., Zheng, Y., & Tang, X. (2023). The effect of ambient PM_{2.5} exposure on survival of lung cancer patients after lobectomy. *Environmental health : a global access science source*, 22(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s12940-023-00976-x>

40. Mazzeo, G., Ferraraccio, F., Prati, M. V., Annunziata, S., Bianco, A., Mezzogiorno, A., Liguori, G., Angelillo, I. F., & Cazzola, M. (2007). Effects of diesel exhaust particles on human lung epithelial cells: an in vitro study. *Respiratory medicine*, 101(6), 1155–1162. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2006.11.011>

41. Ziolkowska-Suchanek, I., Mosor, M., Gabryel, P., Grabicki, M., Żurawek, M., Fichna, M., Strauss, E., Batura-Gabryel, H., Dyszkiewicz, W., & Nowak, J. (2015). Susceptibility loci in lung cancer and COPD: association of IREB2 and FAM13A with pulmonary diseases. *Scientific reports*, 5, 13502. <https://doi.org/10.1038/srep13502>

42. Young, R. P., Hopkins, R. J., Hay, B. A., Whittington, C. F., Epton, M. J., & Gamble, G. D. (2010). FAM13A locus in COPD is independently associated with lung cancer – evidence of a molecular genetic link between COPD and lung cancer. *The application of clinical genetics*, 4, 1–10. <https://doi.org/10.2147/TACG.S15758>

43. Xu, J., Shang, Y., Cai, F., Zhang, S., Xiao, Z., Wang, H., Fan, Y., Li, T., Sheng, S., Fu, Y., Chi, F., & Zhou, C. (2019). Correlation between lung cancer and the HHIP polymorphisms of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Chinese Han population. *Genes and immunity*, 20(4), 273–280. <https://doi.org/10.1038/s41435-018-0033-0>

44. Tessema, M., Yingling, C. M., Picchi, M. A., Wu, G., Liu, Y., Weissfeld, J. L., Siegfried, J. M., Tesfaigzi, Y., & Belinsky, S. A. (2015). Epigenetic Repression of CCDC37 and MAP1B Links Chronic Obstructive Pulmonary Disease to Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 10(8), 1181–1188. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000592>
45. Mahmood, M. Q., Ward, C., Muller, H. K., Sohal, S. S., & Walters, E. H. (2017). Epithelial mesenchymal transition (EMT) and non-small cell lung cancer (NSCLC): a mutual association with airway disease. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 34(3), 45. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-0900-y>
46. Qi, C., Sun, S. W., & Xiong, X. Z. (2022). From COPD to Lung Cancer: Mechanisms Linking, Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 17, 2603–2621. <https://doi.org/10.2147/COPD.S380732>
47. Clere, N., Renault, S., & Corre, I. (2020). Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 747. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00747>
48. Choi, K. J., Nam, J. K., Kim, J. H., Choi, S. H., & Lee, Y. J. (2020). Endothelial-to-mesenchymal transition in anticancer therapy and normal tissue damage. *Experimental & molecular medicine*, 52(5), 781–792. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0439-4>
49. Houghton A. M. (2013). Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nature reviews. Cancer*, 13(4), 233–245. <https://doi.org/10.1038/nrc3477>
50. Boutilier, A. J., & Elsawa, S. F. (2021). Macrophage Polarization States in the Tumor Microenvironment. *International journal of molecular sciences*, 22(13), 6995. <https://doi.org/10.3390/ijms22136995>
51. Liu, J., Geng, X., Hou, J., & Wu, G. (2021). New insights into M1/M2 macrophages: key modulators in cancer progression. *Cancer cell international*, 21(1), 389. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02089-2>
52. Eapen, M. S., Hansbro, P. M., McAlinden, K., Kim, R. Y., Ward, C., Hackett, T. L., Walters, E. H., & Sohal, S. S. (2017). Abnormal M1/M2 macrophage phenotype profiles in the small airway wall and lumen in smokers and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Scientific reports*, 7(1), 13392. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13888-x>
53. Sekine, Y., Suzuki, H., Yamada, Y., Koh, E., & Yoshino, I. (2013). Severity of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship to lung cancer prognosis after surgical resection. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 61(2), 124–130. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1304543>
54. Roy, E., Rheault, J., Pigeon, M. A., Ugalde, P. A., Racine, C., Simard, S., Chouinard, G., Lippens, A., Lacasse, Y., & Maltais, F. (2020). Lung cancer resection and postoperative outcomes in COPD: A single-center experience. *Chronic respiratory disease*, 17, 1479973120925430. <https://doi.org/10.1177/1479973120925430>
55. Bugge, A., Lund, M. B., Brunborg, C., Solberg, S., & Kongerud, J. (2016). Survival After Surgical Resection for Lung Cancer in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Annals of thoracic surgery*, 101(6), 2125–2131. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.12.057>
56. Cebon Lipovec, N., Beijers, R. J., van den Borst, B., Doehner, W., Lainscak, M., & Schols, A. M. (2016). The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD*, 13(3), 399–406. <https://doi.org/10.3109/15412555.2016.1140732>
57. Díez-Manglano, J., Barquero-Romero, J., Almagro, P., Cabrera, F. J., López García, F., Montero, L., Soriano, J. B., & Working Group on COPD; Spanish Society of Internal Medicine (2014). COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences. *Internal and emergency medicine*, 9(4), 419–425. <https://doi.org/10.1007/s11739-013-0945-7>
58. Watz, H., Waschki, B., Kirsten, A., Müller, K. C., Kretschmar, G., Meyer, T., Holz, O., & Magnussen, H. (2009). The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest*, 136(4), 1039–1046. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0393>
59. Guo, Y., Zhang, T., Wang, Z., Yu, F., Xu, Q., Guo, W., Wu, C., & He, J. (2016). Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine*, 95(28), e4225. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004225>
60. Clini, E., Crisafulli, E., Radaeli, A., & Malerba, M. (2013). COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association. *Internal and emergency medicine*, 8(4), 283–289. <https://doi.org/10.1007/s11739-011-0700-x>
61. Röpcke, S., Holz, O., Lauer, G., Müller, M., Rittinghausen, S., Ernst, P., Lahu, G., Elmlinger, M., Krug, N., & Hohlfeld, J. M. (2012). Repeatability of and relationship between potential COPD biomarkers in bronchoalveolar lavage, bronchial biopsies, serum, and induced sputum. *PLoS one*, 7(10), e46207. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046207>
62. Cyphert, T. J., Morris, R. T., House, L. M., Barnes, T. M., Otero, Y. F., Barham, W. J., Hunt, R. P., Zaynagetdinov, R., Yull, F. E., Blackwell, T. S., & McGuinness, O. P. (2015). NF-κB-dependent airway inflammation triggers systemic insulin resistance. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 309(9), R1144–R1152. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00442.2014>
63. Franssen, F. M., O'Donnell, D. E., Goossens, G. H., Blaak, E. E., & Schols, A. M. (2008). Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax*, 63(12), 1110–1117. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.086827>
64. Monteiro, F., Camillo, C. A., Vitorasso, R., Sant'Anna, T., Hernandez, N. A., Probst, V. S., & Pitta, F. (2012). Obesity and physical activity in the daily life of patients with COPD. *Lung*, 190(4), 403–410. <https://doi.org/10.1007/s00408-012-9381-0>
65. Tkacova R. (2010). Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives. *Mediators of inflammation*, 2010, 585989. <https://doi.org/10.1155/2010/585989>
66. Perrotta, F., Nigro, E., Mollica, M., Costigliola, A., D'Agnano, V., Daniele, A., Bianco, A., & Guerra, G. (2019). Pulmonary Hypertension and Obesity: Focus on Adiponectin. *International journal of molecular sciences*, 20(4), 912. <https://doi.org/10.3390/ijms20040912>

67. Perrotta, F., Nigro, E., Pafundi, P. C., Polito, R., Nucera, F., Scialò, F., Caramori, G., Bianco, A., & Daniele, A. (2021). Adiponectin is Associated with Neutrophils to Lymphocyte Ratio in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD*, 18(1), 70–75. <https://doi.org/10.1080/15412555.2020.1857718>
68. Bianco, A., Mazzarella, G., Turchiarelli, V., Nigro, E., Corbi, G., Scudiero, O., Sofia, M., & Daniele, A. (2013). Adiponectin: an attractive marker for metabolic disorders in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Nutrients*, 5(10), 4115–4125. <https://doi.org/10.3390/nu5104115>
69. Krommidas, G., Kostikas, K., Papatheodorou, G., Koutsokera, A., Gourgoulanis, K. I., Roussos, C., Koulouris, N. G., & Loukides, S. (2010). Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Respiratory medicine*, 104(1), 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.08.012>
70. Read, J. R., Sharpe, L., Modini, M., & Dear, B. F. (2017). Multimorbidity and depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 221, 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.06.009>
71. Clarke, D. M., & Currie, K. C. (2009). Depression, anxiety and their relationship with chronic diseases: a review of the epidemiology, risk and treatment evidence. *The Medical journal of Australia*, 190(S7), S54–S60. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02471.x>
72. Miyazaki, M., Nakamura, H., Chubachi, S., Sasaki, M., Haraguchi, M., Yoshida, S., Tsuduki, K., Shirahata, T., Takahashi, S., Minematsu, N., Koh, H., Nakamura, M., Sakamaki, F., Terashima, T., Sayama, K., Jones, P. W., Asano, K., Betsuyaku, T., & Keio COPD Comorbidity Research (K-CCR) Group (2014). Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores. *Respiratory research*, 15(1), 13. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-15-13>
73. Wacker, M. E., Jörres, R. A., Karch, A., Wilke, S., Heinrich, J., Karrasch, S., Koch, A., Schulz, H., Watz, H., Leidl, R., Vogelmeier, C., Holle, R., & COSYCONET-Consortium (2016). Assessing health-related quality of life in COPD: comparing generic and disease-specific instruments with focus on comorbidities. *BMC pulmonary medicine*, 16(1), 70. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0238-9>
74. Xu, W., Collet, J. P., Shapiro, S., Lin, Y., Yang, T., Platt, R. W., Wang, C., & Bourbeau, J. (2008). Independent effect of depression and anxiety on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and hospitalizations. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 178(9), 913–920. <https://doi.org/10.1164/rccm.200804-619OC>
75. Putcha, N., Fawzy, A., Paul, G. G., Lambert, A. A., Psoter, K. J., Sidhaye, V. K., Woo, J., Wells, J. M., Labaki, W. W., Doerschuk, C. M., Kanner, R. E., Han, M. K., Martinez, C., Paulin, L. M., Martinez, F. J., Wise, R. A., O'Neal, W. K., Barr, R. G., Hansel, N. N., & SPIROMICS investigators (2018). Anemia and Adverse Outcomes in a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Population with a High Burden of Comorbidities. An Analysis from SPIROMICS. *Annals of the American Thoracic Society*, 15(6), 710–717. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201708-687OC>
76. Chang, S. S., Chen, S., McAvay, G. J., & Tinetti, M. E. (2012). Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(10), 1839–1846. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04171.x>
77. Malhotra, A., Schwartz, A. R., Schneider, H., Owens, R. L., DeYoung, P., Han, M. K., Wedzicha, J. A., Hansel, N. N., Zeidler, M. R., Wilson, K. C., Badr, M. S., & ATS Assembly on Sleep and Respiratory Neurobiology (2018). Research Priorities in Pathophysiology for Sleep-disordered Breathing in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Research Statement. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 197(3), 289–299. <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2510ST>
78. Flenley D. C. (1985). Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clinics in chest medicine*, 6(4), 651–661.
79. Shawon, M. S., Perret, J. L., Senaratna, C. V., Lodge, C., Hamilton, G. S., & Dharmage, S. C. (2017). Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Sleep medicine reviews*, 32, 58–68. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.02.007>
80. Marin, J. M., Soriano, J. B., Carrizo, S. J., Boldova, A., & Celli, B. R. (2010). Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 182(3), 325–331. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1869OC>
81. McNicholas, W. T., Hansson, D., Schiza, S., & Grote, L. (2019). Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 28(153), 190064. <https://doi.org/10.1183/16000617.0064-2019>
82. Naranjo, M., Willes, L., Prillaman, B. A., Quan, S. F., & Sharma, S. (2020). Undiagnosed OSA May Significantly Affect Outcomes in Adults Admitted for COPD in an Inner-City Hospital. *Chest*, 158(3), 1198–1207. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.036>
83. Biselli, P., Grossman, P. R., Kirkness, J. P., Patil, S. P., Smith, P. L., Schwartz, A. R., & Schneider, H. (2015). The effect of increased lung volume in chronic obstructive pulmonary disease on upper airway obstruction during sleep. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 119(3), 266–271. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00455.2014>
84. Badr, C., Elkins, M. R., & Ellis, E. R. (2002). The effect of body position on maximal expiratory pressure and flow. *The Australian journal of physiotherapy*, 48(2), 95–102. [https://doi.org/10.1016/s0004-9514\(14\)60203-8](https://doi.org/10.1016/s0004-9514(14)60203-8)
85. White, L. H., & Bradley, T. D. (2013). Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *The Journal of physiology*, 591(5), 1179–1193. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.245159>
86. Renner, B., Mueller, C. A., & Shephard, A. (2012). Environmental and non-infectious factors in the aetiology of pharyngitis (sore throat). *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*, 61(10), 1041–1052. <https://doi.org/10.1007/s00011-012-0540-9>
87. Bouloukaki, I., Fanaridis, M., Testelmans, D., Pataka, A., & Schiza, S. (2022). Overlaps between obstructive sleep apnoea and other respiratory diseases, including COPD, asthma and interstitial lung disease. *Breathe (Sheffield, England)*, 18(3), 220073. <https://doi.org/10.1183/20734735.0073-2022>

88. Chaouat, A., Weitzenblum, E., Krieger, J., Ifoundza, T., Oswald, M., & Kessler, R. (1995). Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *151*(1), 82–86. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.1.7812577>
89. McNicholas W. T. (2018). Comorbid obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular disease. *Journal of thoracic disease*, *10*(Suppl 34), S4253–S4261. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.10.117>
90. Jean-Louis, G., Zizi, F., Brown, D., Ogedegbe, G., Borer, J., & McFarlane, S. (2009). Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: evidence and underlying mechanisms. *Minerva pneumologica*, *48*(4), 277–293.
91. Sharma, B., Neilan, T. G., Kwong, R. Y., Mandry, D., Owens, R. L., McSharry, D., Bakker, J. P., & Malhotra, A. (2013). Evaluation of right ventricular remodeling using cardiac magnetic resonance imaging in co-existent chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. *COPD*, *10*(1), 4–10. <https://doi.org/10.3109/15412555.2012.719050>