

Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень

Частина III*

У частині I статті сформульована актуальність проблеми, підкреслена роль судинного ендотелію в регуляції діяльності організму та наведені деякі причини його порушень при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ). Зокрема, розглянуто значення тютюнопаління й активації процесів перекисного окислення ліпідів, а також відзначено значну поширеність інсулінорезистентності, метаболічних порушень та коморбідної серцево-судинної патології, які негативно впливають на перебіг основного захворювання.

У частині II статті наведені узагальнені дані про взаємозв'язок тривалого системного низькоінтенсивного запального процесу та ендотеліальної дисфункції (ЕД) у хворих на ХОЗЛ; підкреслено важливість оцінки С-реактивного протеїну як найбільш значущого маркера системного запалення; розглянуто роль дисбалансу цитокінів та молекул адгезії у розвитку і підтриманні ЕД.

У частині III вказано на зв'язок імунних порушень з наявністю ЕД при ХОЗЛ та висвітлені особливості показників клітинного і гуморального імунітету у хворих на ХОЗЛ із супутньою патологією; підкреслено особливості порушень процесів апоптозу та гемостазу при прогресуванні ЕД; розглянуто роль у формуванні ЕД вібрації, яка виникає при надсадному кашлі; наведено деякі генетичні аспекти, які призводять до розвитку ЕД.

Ключові слова:

хронічне обструктивне захворювання легень, ендотеліальна дисфункція, імунні порушення, апоптоз, гемостаз, генетичні фактори.

Зв'язок імунних порушень з наявністю ЕД при ХОЗЛ

Системне запалення при ХОЗЛ розвивається внаслідок впливу шкідливих поллютантів, підтримується за рахунок персистування інфекційного процесу в респіраторному тракті і періодично загострюється, сприяючи розвитку та підтриманню імунологічних порушень [12, 20, 30, 38]. Взаємний вплив різноманітних компонентів імунного реагування і функціонального стану ендотелію дуже складний. Зокрема, загальновідомо, що основним місцем запального процесу при ХОЗЛ є малі дихальні шляхи, однак активне запалення наявне і у великих бронхах, і в легеневій паренхімі, і навіть в легеневих судинах, що значною мірою зумовлено порушенням регуляції системного імунітету. Під впливом імуноопосередкованих механізмів відбувається альтерація власних клітин та тканин організму [14]. Насамперед, взаємозв'язок між бронхолегеневим і системним запаленням здійснюється завдяки активації лейкоцитів периферичної крові та клітин-попередників у кістковому мозку, виходу стрес-індукованих цитокінів і вільних радикалів із бронхолегеневої системи в системну циркуляцію, а також за



**О.І. Лемко,
Н.В. Вантюх**

ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», Ужгород

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Лемко Ольга Іванівна
д. мед. н., проф., пров. наук. співр.

88000, м. Ужгород,
вул. Великокам'яна, 10
Тел. (0312) 63-74-62, (050) 950-95-96
E-mail: o.i.lemko@gmail.com

Стаття надійшла до редакції
21 серпня 2017 р.

* Продовження. Початок у № 2.— 2017. — С. 91—97; № 3.— 2017.— С. 71—77.

рахунок стимуляції кісткового мозку й печінки прозапальними медіаторами. Дані зміни призводять до персистенції системного імунзапального процесу з формуванням ЕД та прогресуванням супутньої патології [16]. У свою чергу, персистуючий характер запального процесу при хронічній патології внутрішніх органів підвищує антигенне навантаження на імунну систему, що виявляється зниженням реактивних властивостей організму та формуванням вторинного імунodefіциту [4, 8].

Роль нейтрофільних гранулоцитів у розвитку ЕД

Основна роль у протимікробному захисті організму належить клітинам неспецифічного захисту — нейтрофілам [7, 36, 46]. Однак внаслідок продукування прозапальних цитокінів та секреції протеаз, вони можуть пошкоджувати стінки бронхів, структуру легень, призводячи до їх ремоделювання [14, 15, 48]. Нейтрофільні гранулоцити з підвищеною активністю мієлопероксидази та еластази відіграють ключову роль в ланцюгу запальних процесів, які призводять до незворотних морфологічних змін у бронхах [28, 46]. Найбільша їх кількість зосереджена в просвіті бронхів і бронхіальних залозах, що підтверджується дослідженням мокротиння [10]. Нейтрофільна еластаза належить до одного з провідних регуляторів запалення: з одного боку, вона має літичну активність щодо прозапальних цитокінів, а з іншого — блокує рецептори комплексу, що призводить до гальмування міграції Т-лімфоцитів у вогнище запалення та зниження протиінфекційного захисту [14, 28, 48]. У свою чергу, потужний набір прозапальних медіаторів та матриксних металопротеїназ, які виділяються нейтрофілами, вступають у складні багаторівневі взаємозв'язки з усіма структурами респіраторної системи та за її межами, визначаючи так звані «системні» ефекти [27, 28, 46].

Розвиток ХОЗЛ супроводжується також порушенням поглинальної і метаболічної здатності нейтрофілів [7, 20]. Насамперед, знижується їх фагоцитарна активність (відсоток нейтрофілів, які беруть участь у фагоцитозі), що, вочевидь, є первинним патогенетичним дефектом, який саме і сприяє розвитку та прогресуванню ХОЗЛ та обумовлює наявність тяжких загострень бактеріальної природи [9]. Водночас, тривала персистенція та антигенна стимуляція бактеріями може призводити до значного посилення метаболічної активності нейтрофілів і розвитку дисбалансу в системі неспецифічного захисту [2].

Також нейтрофілами продукуються ейкозаноїди (продукти перетворення арахідонової кисло-

ти), зокрема лейкотрієн B_2 , який сприяє осіданню та фіксації на ендотелії імунних комплексів з подальшим розвитком його імунного пошкодження та посиленням системного запалення [28]. При цьому в сироватці крові суттєво підвищується вміст прозапальних білків, фібриногену, протромбіну, що призводить до гіперкоагуляції [5]. Окрім того, лейкотрієни, продуковані нейтрофілами, володіють не тільки бронхозвужуючою дією, а й вазоконстрикторним впливом, унаслідок чого порушується рух клітин крові (тромбоцитів та еритроцитів) по мікросудинах, зумовлюючи мікроциркуляторні порушення, що, на думку дослідників, сприяє появі ускладнень та коморбідних станів при ХОЗЛ [28, 36, 41].

Взаємозв'язок ЕД та функціонального стану клітинного імунітету

Дія нейтрофілів посилюється іншими клітинними елементами, які концентруються в респіраторній системі: лімфоцитами, макрофагами, еозинофілами, тучними й епітеліальними клітинами, а також безпосередньо клітинами судинного ендотелію [20, 28, 48]. Внаслідок того, що у хворих на ХОЗЛ спостерігається підвищення продукції пероксидів ліпідів сироватки крові, останні негативно впливають на мембрани клітинних факторів імунітету, що призводить до порушення не тільки їх функцій, а й діяльності імунної системи загалом [3, 30]. Порушення функції лімфоцитів при запальному процесі внаслідок ХОЗЛ супроводжується секрецією ними в кров характерних диференціювальних молекул — специфічних білкових комунікаторів, які мають здатність адсорбуватись на поверхні еритроцитів, внаслідок чого зростає сприйнятливність їх мембран до токсичних речовин та створюються умови для утворення «монетних стовпчиків» у мікросудинах [28]. Окрім того, Т-лімфоцити виділяють у перибронхіальну тканину та легеневі капіляри прозапальні медіатори (інтерлейкіни ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α , хемокіни), які відповідають за формування загальних запальних реакцій, тканинних ушкоджень, сприяють розвитку і посиленню ЕД, і, до певної міри, визначають різноманітність клінічних проявів ХОЗЛ [6, 28].

Також досліджено, що у хворих на ХОЗЛ в адвентиції легеневих артеріол спостерігається підвищена кількість запальних клітин, які представлені, переважно, $CD8^+$ -Т-лімфоцитами. Вважається, що ці запальні клітини відіграють важливу роль в ремоделюванні легеневих судин, а важкість запалення в малих дихальних шляхах корелює із ступенем цього ремоделювання [6].

Загалом, ендотелій відіграє активну роль у клітинно-опосередкованому імунітеті, який обу-

мовлений, зокрема, взаємодією ендотеліоцитів з Т-лімфоцитами. Такі взаємодії визначаються презентацією антигенів Т-лімфоцитам, зв'язуванням їх з рецепторами ендотеліоцитів та діapedезом лімфоцитів через ендотелій у вогнище запалення, тому розвиток ЕД суттєво порушує ці процеси [31].

Останніми роками велика увага приділяється вивченню імунологічних показників у хворих на ХОЗЛ, поєднаному з різними коморбідними станами, що супроводжуються ЕД. Зокрема, зазначають на увагу результати, отримані Н.Г. Бичковою (2015) у хворих на ХОЗЛ на тлі хронічної ниркової недостатності, серед яких — дефіцит Т-лімфоцитів, переважно Т-цитотоксичних лімфоцитів/супресорів, В-лімфоцитоз, підвищений рівень субпопуляції активованих лімфоцитів CD25⁺ та CD54⁺ (експресують молекули адгезії ICAM-1), CD95⁺-лімфоцитів (маркер апоптозу, рівень якого підвищується не тільки з наростанням тяжкості основного захворювання [11], а й з прогресуванням ЕД) [2].

Особливостями імунного статусу хворих на ХОЗЛ із супутніми захворюваннями серцево-судинної системи також є достовірно нижчий відсоток Т-лімфоцитів та низька їх функціональна активність [20].

Досить часто спостерігається поєднання ХОЗЛ із хронічним панкреатитом [4]. Причому тут на перший план виходить синдром ендогенної інтоксикації з формуванням «метаболічного імунодефекту», який, у свою чергу, характеризується втратою толерантності В-лімфоцитів до аутоантигенів, розвитком аутоімунних реакцій, вищою імуногенністю лімфоцитів до аутоантигенів печінки й міокарда, що може виступати предиктором ураження органів-мішеней [4].

Останнім часом у літературі все частіше з'являються повідомлення про синдром перехресту ХОЗЛ із бронхіальною астмою (так званий Asthma-COPD overlap syndrome — ACOS) [26, 35]. У хворих з ACOS-синдромом спостерігається підвищена експресія на лімфоцитах периферичної крові маркера CD38⁺, який відображає активацію імунокомпетентних клітин, а також є індикатором активності імунного запалення і гіперреактивності бронхів [23, 39]. Ця експресія пов'язана з наростанням симптомів захворювання, що підтверджується кореляційними зв'язками між вмістом CD38⁺ на лімфоцитах крові і кількістю денних нападів задухи. Водночас, підвищення рівня CD38⁺-лімфоцитів супроводжується зростанням вмісту в сироватці крові розчинного CD31 (маркер розвитку дисфункції і пошкодження ендотелію), який, в свою чергу, взаємопов'язаний з кількістю заго-

стрень основного захворювання та госпіталізацій [23, 26].

Отже, причиною того, що у хворих на ХОЗЛ, окрім кількісних зрушень показників клітинного імунітету, спостерігається також виснаження функціонального потенціалу лімфоцитів, слугує сумарний постійний вплив бактеріальних індукторів інфекційних загострень та антигенів ушкодженого ендотелію судин [2, 20]. Реалізація імунної реакції антиген — антитіло, яка відбувається в судинному руслі, пошкоджує ендотеліоцити та посилює ЕД з переважанням механізмів вазоконстрикції, що сприяє подальшому прогресуванню ураження внутрішніх органів при ХОЗЛ [2].

Апоптоз і ЕД

Наростання вазоконстрикції, зниження еластичності судинної стінки, прогресування атеротромбозу сприяють розвитку хронічної ішемії, яка є індуктором апоптозу клітин тих органів і тканин, в яких створюється дисбаланс між потребою в кисні і його постачанням, а також імунокомпетентних клітин та самих ендотеліоцитів. Досліджено, що в умовах ішемії, притаманній ХОЗЛ, запускаються процеси масованого апоптозу ендотеліоцитів [30, 34].

Останнім часом з'явилися повідомлення про те, що несприятливий прогноз ХОЗЛ з розвитком хронічного легеневого серця пов'язаний саме з активацією апоптозу ендотеліоцитів та наявністю аутоантитіл до цих клітин [30]. Високий синтез прозапальних цитокінів також посилює процеси апоптозу ендотеліоцитів дрібних судин зі зміною надалі їх функціонального стану [21]. Причому інтенсивність апоптозу ендотеліоцитів супроводжується зростанням у сироватці крові індуктора апоптозу Fas-L, прогресує з розвитком декомпенсації ХЛС, супроводжується нейрогуморальною активацією, зниженням скоротливої здатності серця, збільшенням тиску в легеневій артерії та призводить до посилення гіпоксії [22].

Водночас, слід зауважити, що у хворих на ХОЗЛ спостерігається також висока експресія маркера апоптозу CD95⁺ на нейтрофілах та лімфоцитах периферичної крові. Це вказує на підвищену готовність до запрограмованої загибелі цих клітин [11], може сприяти подальшому прогресуванню імунних порушень, що, в свою чергу, призводить до персистенції запального процесу й ЕД.

Роль тромбоцитів у прогресуванні ЕД при ХОЗЛ

У патогенезі розвитку ХОЗЛ за наявності супутньої кардіоваскулярної патології велике

значення має опосередкована ендотелієм активація коагуляційної системи крові, яка, зокрема, відіграє важливу роль у формуванні легеневої тромбоемболії [17, 19, 47]. Показники гемостазу при цьому виступають біохімічними маркерами стану функції ендотелію [13]. Викид прозапальних цитокинів і медіаторів запалення при загостренні ХОЗЛ сприяє розвитку порушень на рівні тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу за рахунок активації процесу адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до судинного ендотелію та посилення їх агрегаційних властивостей. Проте, слід зауважити, що порушення показників тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу спостерігаються також і в стабільну фазу патологічного процесу при ХОЗЛ (поза загостренням), що також є наслідком запального процесу низької інтенсивності [17, 47].

Розвиток коагуляційних порушень у хворих на ХОЗЛ пояснюють впливом артеріальної гіпоксії та респіраторного ацидозу на процеси еритропоезу та викиду катехоламінів у кров. Активація цих процесів разом із системною запальною реакцією призводить до погіршення реологічних властивостей крові та дестабілізації на рівні коагуляційної ланки гемостазу [17, 28, 41, 47]. Зокрема, в умовах гіперкапнії та гіпоксемії при ХОЗЛ відбувається значне зростання вмісту тканинного фактора прокоагулянтної активності, фактора VIIa, підвищення рівня циркулюючих тромбоцитів, зростання їх здатності до агрегації з розвитком протромботичного стану та резистентністю до дезагрегантної терапії [6, 28, 41]. Причому, якщо порушення рівня адгезивності тромбоцитів є найбільшими у фазу загострення ХОЗЛ й у період ремісії дещо стихають, то порушення плазмової ланки гемостазу, які розвиваються переважно на рівні зовнішнього шляху згортання крові, є однаково вираженими, незалежно від фази патологічного процесу [17, 41].

Окрім того, у хворих на ХОЗЛ навіть у фазу ремісії зберігається підвищений рівень D-димеру (маркер тромбогенних ускладнень), що вказує на ризик розвитку тромбогенних і тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з інфекційно-залежним загостренням ХОЗЛ і супутніми захворюваннями системи кровообігу [25]. Даний маркер являє собою сімейство продуктів протеолітичної атаки тромбіну, плазміну і фактора XIIIa на фібриноген. Нейтрофільне запалення при ХОЗЛ характеризується зростанням рівня нейтрофілів у мікроциркуляторному руслі, де місцевий антипротеазний потенціал, який забезпечується плазмовими факторами, швидко виснажується і переважає протеолітичний, пошкоджуючий вплив на судинний ендотелій за раху-

нок D-димерів. Останні утворюються при протеолітичному впливі еластази нейтрофілів та протеаз лейкоцитарного походження, і саме активація нейтрофілів при ХОЗЛ призводить до значного підвищення ризику розвитку тромбогенних ускладнень, маркером яких є рівень D-димерів у плазмі крові [25]. Як наслідок — часті тромбоемболії легеневої артерії, дестабілізація атеросклеротичних бляшок, гострий коронарний синдром, несприятливі прогнози інвазивних втручань на коронарних судинах. Тому порушення тромбоцитарної ланки гемостазу можуть слугувати однією із зв'язуючих ланок між ХОЗЛ та ЕД [5].

Зміни показників зовнішнього дихання та вираженість ЕД у хворих на ХОЗЛ

Відомо, що серцево-судинна патологія може розвиватись як на тлі існуючого ХОЗЛ, так і передувати даному захворюванню. У пацієнтів з існуючою ІХС наявність ХОЗЛ, навіть з помірним зниженням показників дихальної функції, збільшує ризик коронарної смерті на 30 % [6]. Встановлено, що показник об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) при поєднаному перебігу ХОЗЛ і ІХС має важливе прогностичне значення: зниження ОФВ₁ на 10 % призводить до зростання ризику серцево-судинної смертності на 28 % і на 20 % збільшує ризик розвитку нефатальних кардіоваскулярних подій [6]. Крім того, загострення ХОЗЛ супроводжується суттєвим швидким зниженням ОФВ₁, зростанням вираженості системного запалення (підвищення оксидативного стресу, рівня фібриногену плазми, інтерлейкіну-6 в сироватці крові), що призводить до погіршення перебігу коморбідної патології [13]. Це підтверджується, зокрема, зростанням ризику ІМ в 2,27 раза через 5 днів після загострення ХОЗЛ, яке потребувало лікування антибіотиком чи пероральними глюкокортикостероїдами [50].

Пошкодження ендотелію у хворих на ХОЗЛ характеризується також зростанням кількості циркулюючих ендотеліальних клітин, збільшенням діаметра плечової артерії та підвищенням ригідності аорти, що тісно пов'язано з тривалістю і тяжкістю захворювання, вираженістю системних проявів, станом міокарда лівого шлуночка [13].

Вплив вібрації, яка виникає при надсадному кашлі, на прогресування ЕД

В останні роки накопичується все більше даних про зміни мікроциркуляторного русла і ремоделювання судин дихальних шляхів у хворих на БА і ХОЗЛ. Зокрема, досліджено, що на

прогресування ЕД можуть впливати також фізичні фактори, зокрема вібрація, яка виникає при надсадному кашлі. В.Н. Абросімов (2016) вважає, що вібрація, як один з ключових механізмів свистячих хрипів, може сприяти розвитку запальних змін та ендотеліальної дисфункції мікроциркуляторного русла в нижніх відділах дихальних шляхів у хворих на БА та ХОЗЛ. Тому серед гетерогенних груп хворих на ХОЗЛ автор пропонує виділити такий клінічний фенотип, як ХОЗЛ з наявністю свистячих хрипів. Свистячі хрипи у хворих на ХОЗЛ асоціюються з вираженістю клінічної симптоматики, більш частими загостреннями і гіршими функціональними показниками дихання. Встановлено, що свистячі хрипи — це постійні високі звуки з частотою понад 100 Гц, іноді до 2500 Гц, і тривалістю від 80 до 250 мс. Провідний механізм їх виникнення — флаттер, який являє собою вібрацію стінок дихальних шляхів при проходженні повітря через звужені дрібні бронхи, а також зрив завихрень на біфуркаціях бронхіального дерева. При цьому відбувається вібраційно-індуковане зростання синтезу прозапальних цитокінів (ІЛ-6), ФНП- α та вмісту нейтрофілів у м'яких тканинах піднебіння. Механічний вплив вібрації (60 Гц) є тригером раннього прозапального процесу в бронхіальних епітеліальних клітинах [1]. Cho J.G. та співавт. (2011) провели експериментальне дослідження, в якому виявили, що вібрація викликає ендотеліальну дисфункцію в каротидних артеріях, чим і пояснюється розвиток каротидного атеросклерозу в осіб з хронічним [32].

Отже, судинний компонент ремоделювання дихальних шляхів, який бере участь в механізмах розвитку ХОЗЛ на тлі ЕД, являє собою складний багатоступінчастий процес за участю різноманітних медіаторів і фізичних факторів.

Генетичні фактори в розвитку ЕД

Розвиток ЕД при ХОЗЛ за умов наявності коморбідної патології у вигляді артеріальної та легеневої гіпертензії пов'язаний також з надзвичайно великим генетичним поліморфізмом організму [29, 37, 40]. Зокрема, наявність у

хворих на ХОЗЛ 4a/4b поліморфізму гена ендотеліальної синтетази оксиду азоту (eNOS) обумовлює гіперпродукцію ендотеліну-1 та натрійуретичного пептиду С, що негативно впливає на стан мікросудинного ендотелію й зумовлює формування супутньої серцево-судинної патології [18]. В осіб з патологічним ZZ-фенотипом α_1 -антитрипсину спостерігаються більш виражені патологічні зміни легеневого кровотоку, порівняно з особами з нормальним (ММ) фенотипом [24]. Також у проліферації гладеньких м'язових клітин і ремоделюванні судинної стінки бере участь серотонін, тому в осіб із надекспресією гена, який відповідає за транспорт серотоніну, а також при поліморфізмі гена ангіотензинперетворюючого ферменту може розвиватись легенева гіпертензія [6, 45]. Окрім того, значну роль відіграють гени матричних металопротейназ, підвищена експресія яких може зумовлювати прискорений розвиток легеневого фіброзу [49].

Висновки

Таким чином, значна поширеність, часті загострення, залучення в патологічний процес внутрішніх органів, тяжкість ускладнень, тривала непрацездатність хворих, а також великі економічні витрати зумовлюють актуальність вивчення проблеми ендотеліальної дисфункції у хворих з хронічним бронхообструктивним синдромом, насамперед при ХОЗЛ. Чіткий взаємозв'язок ЕД з хронічним запальним процесом низької інтенсивності та порушеннями гемостазу дозволяє розглядати ХОЗЛ як системне захворювання, клінічним підтвердженням якого слугує висока частота коморбідної патології. До показників, які відображають вираженість ЕД при ХОЗЛ, можна віднести рівні прозапальних цитокінів (насамперед ФНП- α), С-реактивного протеїну, молекул міжклітинної адгезії, а також стан процесів гемостазу і апоптозу ендотеліоцитів. Виходячи з вищенаведеного, застосування заходів, спрямованих на корекцію ендотеліальної дисфункції, є необхідною ланкою комплексного лікування пацієнтів з хронічною бронхообструкцією.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: *концепція статті — О.І. Лемко, Н.В. Вантюх; збір матеріалу — О.І. Лемко, Н.В. Вантюх; написання та редагування статті — О.І. Лемко, Н.В. Вантюх.*

Список літератури

1. Абросімов В.Н. Бронхиальна астма, свистячі хрипи, флаттер. Возможные взаимоотношения // Пульмонология. — 2016. — Т. 26, № 6. — С. 719—724.
2. Бичкова Н.Г., Бичкова С.А. Імунний статус хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із хронічною хворобою нирок та метаболічними розладами // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2015. — № 1. — С. 8—13.
3. Габор М.Л., Лемко О.І. Стан антиоксидантного захисту, процеси перекисного окислення ліпідів та цитокіновий статус у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Укр. мед. альманах. — 2010. — Т. 13, № 3. — С. 40—42.
4. Железнякова Н.М. Імунологічні аспекти коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного панкреатиту // Укр. тер. журн. — 2014. — № 2. — С. 80—84.
5. Крахмалова Е.О., Гетман Е.А. Оценка влияния синдрома

- легочной гипертензии на особенности клинической симптоматики и состояние тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких и сопутствующей ишемической болезнью сердца // Укр. тер. журн. — 2017. — № 3. — С. 26—32.
6. Крахмалова Е.О., Гетман Е.А. Синдром легочной гипертензии при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца // Укр. тер. журн. — 2017. — № 1. — С. 81—88.
 7. Лемко І.С., Казанкевич В.П., Лемко О.І. та ін. Динаміка імунологічних показників у хворих на хронічний обструктивний бронхіт під впливом сольової мікрокліматотерапії // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». — 2003. — Вип. 19. — С. 126—133.
 8. Лемко О.І., Вантюх Н.В., Решетар Д.В. Характеристика деяких показників гуморального імунітету у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Актуальні питання курортології, фізіотерапії та медичинської реабілітації: твори КРУ «НИИ имени И.М. Сеченова». Ялта, 2009. — Т. XX, часть 2. — С. 133—140.
 9. Лемко О.І., Габор М.Л., Болеховська В.А., Вантюх Н.В. Можливості використання пептидоглікану молочнокислих бактерій в імунореабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2012. — № 3. — С. 88—93.
 10. Лемко О.І., Габор М.Л., Лемко І.С., Решетар Д.В. Деякі показники місцевого захисту слизових та активності запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Астма та алергія. — 2009. — № 1—2. — С. 55—59.
 11. Лемко О.І., Вантюх Н.В., Попадинець М.І. Експресія маркерів апоптозу на лімфоцитах і нейтрофілах у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Астма та алергія. — 2010. — № 1—2. — С. 18—20.
 12. Лемко О.І., Решетар Д.В. Особливості цитокинового профілю та активність запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Астма та алергія. — 2012. — № 3. — С. 12—17.
 13. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Роль дисфункції і ригідності артерій в патогенезі хронічної обструктивної хвороби легких // Тер. архив. — 2012. — № 3. — С. 74—80.
 14. Мамаева М.Г., Демко І.В., Веріго Я.І. та др. Маркери системного запалення і ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічну обструктивну хворобу легких // Сибірське медичне оглядення. — 2014. — № 1. — С. 12—19.
 15. Масік Н.П., Маленький В.П. Роль системного запалення в розвитку остеопенії у хворих на ХОЗЛ // Укр. пульмонолог. журн. — 2010. — № 2. — С. 36—38.
 16. Опарин А.Г., Опарин А.А., Титкова А.В. Место и роль иммуновоспалительных процессов в механизмах формирования хронического обструктивного заболевания легких с сочетанной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с учетом качества жизни пациентов // Укр. тер. журн. — 2013. — № 3. — С. 52—56.
 17. Перцева Т.О., Конопкіна Л.І., Яковлева В.Г., Вороніна Н.О. Особливості гемостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у різні фази патологічного процесу // Укр. пульмонолог. журн. — 2015. — № 2. — С. 52—55.
 18. Полунина О.С., Севостьянова И.В., Ахминеева А.Х., Воронина Л.П. Биохимические и генетические аспекты сочетания хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии // Кубанский научный медицинский вестник. — 2014. — № 1. — С. 136—139.
 19. Распутіна Л.В. Маркери системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби // Астма та алергія. — 2012. — № 2. — С. 17—21.
 20. Рекалова О.М., Панасюкова О.Р., Чернушенко К.Ф. та ін. Особливості імунологічної реактивності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутньою серцево-судинною патологією // Астма та алергія. — 2015. — № 3. — С. 40—46.
 21. Седая Л.В., Синяченко О.В., Єрмолаєва М.В., Бевзенко Т.Б. Ендотеліальна дисфункція судин при ANCA-асоційованих системних васкулітах // Запорозький мед. журн. — 2015. — № 4 (91). — С. 58—61.
 22. Середюк В.Н. Динаміка індуктора апоптозу Fas-ligand при застосуванні двофазової блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих на хронічне легеневе серце // Укр. тер. журн. — 2011. — № 1. — С. 24—27.
 23. Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Демко І.В. та др. Маркер ендотеліальної дисфункції CD38/ФДФ-рибозилциклаза при бронхіальній астмі // Клиническая медицина. — 2013. — № 2. — С. 34—38.
 24. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Золотницкая В.П. та др. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку порушень мікроциркуляції і легочно-серцевої гемодинаміки у хворих на хронічну обструктивну хворобу легких з різними фенотипами α_1 -антитрипсина // Пульмонологія. — 2017. — Т. 27, № 1. — С. 29—36.
 25. Цеймах І.Я., Момот А.П., Костюченко Г.І. та др. Роль дисфункції ендотеліа, сопряжения гемостатических и системных воспалительных реакций в патогенезе обострения хронической обструктивной болезни легких, зависящего от инфекционного воспаления // Тер. архив. — 2013. — № 3. — С. 17—22.
 26. Чубарова С.В., Собко Е.А., Демко І.В. та др. Особенности клинико-функциональных и лабораторных показателей при синдроме перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Пульмонологія. — 2016. — Т. 26, № 6. — С. 649—656.
 27. Шмелев Е.И., Хмелева Н.М. Современная противовоспалительная терапия у больных хронической обструктивной болезнью легких // Тер. архив. — 2012. — № 6. — С. 73—76.
 28. Ячник А.І., Свінціцький А.С., Шупер С.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічна хвороба серця: паралелі і перехрестя коморбідності // Укр. пульмонолог. журн. — 2014. — № 4. — С. 38—42.
 29. Begum A., Venkateshwari F.M., Jyothy A. Association of CYPA1 gene polymorphism with plasma nitric oxide levels in COPD // BMC Genomics. — 2014. — Vol. 15, N 2. — P. 9.
 30. Brusselle G.G., Joos G.F., Bracke K.K. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease // Lancet. — 2011. — Vol. 378. — P. 1015—1026.
 31. Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A. et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders // Blood. — 1998. — Vol. 91, N 10. — P. 3527—3561.
 32. Cho J.G., Witting P.K., Verma M. et al. Tissue vibration induces carotid artery endothelial dysfunction: a mechanism linking snoring and carotid atherosclerosis? // Sleep. — 2011. — Vol. 1, N 34 (6). — P. 751—757.
 33. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). Global strategy for Asthma Management and Prevention. — 2014. Available at: <http://www.jinasthma.org>.
 34. Flotats A., Carrio I. Non-invasive in vivo imaging of myocardial apoptosis and necrosis. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2003. — Vol. 30, N 4. — P. 615—630.
 35. Fu J., McDonald V., Gibson P. et al. Systemic inflammation in older adults with asthma-COPD overlap syndrome // Allergy Asthma Immunol. Res. — 2014. — Vol. 6, N 4. — P. 316—324.
 36. Gane J., Stockley R. Mechanisms of neutrophil transmigration across the vascular endothelium in COPD // Thorax. — 2012. — Vol. 67, N 6. — P. 553—561.
 37. Garcia-Lucio J., Argemi G., Tura-Ceide O. et al. Gene expression profile of angiogenic factors in pulmonary arteries in COPD: relationship with vascular remodeling // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. — 2016. — Vol. 310, N 7. — P. L583—L592.
 38. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available at: <http://goldcopd.org>.
 39. Guedes A., Deshpande D., Dileepan M. et al. CD 38 and airway hyper-responsiveness: studies on human airway smooth muscle cells and mouse models // J. Physiol. Pharmacol. — 2015. — Vol. 93, N 2. — P. 145—153.
 40. Kuzubova N.A., Chukhlovina A.B., Morozova E.B. et al. Common intronic D variant of ACE gene is associated with endothelial dysfunction in COPD // Respir. Med. — 2013. — Vol. 107, N 8. — P. 1217—1221.
 41. Maclay J.D., McAllister D.A., Johnston S. et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD // Thorax. — 2011. — Vol. 66. — P. 769—774.
 42. Olivieri D., Chetta A. Therapeutic perspectives in vascular remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Chem. Immunol. Allergy. — 2014. — Vol. 99. — P. 2016—2225.
 43. Rovina N., Koutsoukou A., Koulouris N.G. Inflammation and immune response in COPD: where do we stand? // Mediators of inflammation. — 2013. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/413735>.

44. Sabit R., Thomas P., Shale D.J. et al. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD // *Chest*. — 2010. — Vol. 138. — P. 47—51.
45. Shujaat A., Minkin R., Eden E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2007. — Vol. 2, N 3. — P. 273—282.
46. Vaguliene N., Zemaitis M., Lavinskiene S. et al. Local and systemic neutrophilic inflammation in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease // *BMC Immunology*. — 2013. — Vol. 6. — P. 14—36.
47. Vaidula V.P., Criner G.J., Gabianowski C., Rao A.L. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease // *Thromb. Res.* — 2009. — Vol. 124. — P. 259—261.
48. Woolhouse I.S., Bayley D.L., Lalor P. et al. Endothelial interactions of neutrophils under flow in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 25, N 4. — P. 612—617.
49. Yang I.V., Coldren C.D., Leach S.M. et al. Expression of cilium-associated genes novel molecular subtypes of idiopathic pulmonary fibrosis // *Thorax*. — 2013. — Vol. 68, N 12. — P. 1114—1121.
50. 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, N 2. — P. 376—380.

О.И. Лемко, Н.В. Вантюх

ГУ «Научно-практический медицинский центр «Реабилитация» МЗ Украины», Ужгород

Эндотелиальная дисфункция и ее место в патогенезе хронического обструктивного заболевания легких. Часть III

В части I статьи сформулирована актуальность проблемы, подчеркнута роль сосудистого эндотелия в регуляции деятельности организма и наведены некоторые причины его нарушений при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОЗЛ). В частности, рассмотрено значение табакокурения и активации процессов перекисного окисления липидов, а также отмечена значительная распространенность инсулинорезистентности, метаболических нарушений и коморбидной сердечно-сосудистой патологии, которые негативно влияют на течение основного заболевания.

В части II статьи наведены обобщенные данные о взаимосвязи длительного системного низкоинтенсивного воспалительного процесса и эндотелиальной дисфункции (ЭД) у больных ХОЗЛ; подчеркнута важность оценки С-реактивного протеина как наиболее значимого маркера системного воспаления; рассмотрена роль дисбаланса цитокинов и молекул адгезии в развитии и поддержании ЭД.

В части III указано на взаимосвязь иммунных нарушений с наличием ЭД при ХОЗЛ и определены особенности показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных ХОЗЛ с сопутствующей патологией; выделены особенности нарушений процессов апоптоза и гемостаза при прогрессировании ЭД; рассмотрена роль в формировании ЭД вибрации, возникающей при надсадном кашле; наведены некоторые генетические аспекты, которые приводят к развитию ЭД.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, эндотелиальная дисфункция, иммунные нарушения, апоптоз, гемостаз, генетические факторы.

O.I. Lemko, N.V. Vantuykh

GI «The Scientific-practical Medical Center «Rehabilitation» of the Ministry of Health of Ukraine», Uzhhorod

Endothelial dysfunction and its role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Part III

In the Part I of the article the relevance of the problem has been outlined, the role of vascular endothelium in the organism's regulation underscored, and some causes of its disturbances at chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have been presented. In particular, the significance of tobacco smoking and intensifying of the lipids peroxidation has been discussed, and emphasis given to the high prevalence of insulin resistance, metabolic disorders and comorbid cardiovascular diseases, negatively affecting the clinical picture of the underlying disease.

Part II of the article presents summarized data concerning relationship between long-term systemic inflammatory process of low intensity and endothelial dysfunction (ED) in patients with COPD; the importance of assessing C-reactive protein as the most significant marker of systemic inflammation is emphasized; the role of cytokines' imbalance and adhesion molecules in the development and maintenance of ED is discussed.

In Part III, the relationship is outlined between immune disorders and presence of ED at COPD, the peculiarities of the cell and humoral immunity indices in COPD patients with comorbidities highlighted. The specific features of the disturbances in apoptosis and hemostasis processes with the progression of ED are emphasized; the role of vibration appearing with severe cough in ED formation is considered; some genetic aspects leading to the ED development are presented.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, immune disorders, apoptosis, hemostasis, genetic factors.