

Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень

(Частина I)

У статті наведені узагальнені дані про особливості розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Сформульовано актуальність проблеми, підкреслено роль судинного ендотелію в регуляції діяльності організму та наведено основні причини його порушень. Зокрема, розглянуто значення тютюнопаління як основного ушкоджуючого фактора ендотелію при ХОЗЛ. Проаналізовано роль активації процесів перекисного окислення ліпідів з розвитком оксидантного та нітрозольного стресів в умовах гіпоксії, що призводить до ремоделювання судинного русла та вторинної хронічної вазоконстрикції. Відзначено значну поширеність інсулінорезистентності й метаболічних порушень, які супроводжуються розвитком коморбідної серцево-судинної патології та негативно впливають на клінічну картину основного захворювання.

Ключові слова:

хронічне обструктивне захворювання легень, ендотеліальна дисфункція, перекисне окислення ліпідів, метаболічний синдром.

Проблема порушення функціонального стану судинного ендотелію, активне вивчення якого відбувається останніми роками, характеризується значною кількістю нез'ясованих питань через різноманіття асоційованих з нею захворювань [1, 18, 40]. Зокрема, загальновідомо, що ендотеліальна дисфункція (ЕД) виступає провідним патогенетичним механізмом та фактором ризику розвитку атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності, аритмій, ожиріння, дисліпідемій, цукрового діабету (ЦД), неалкогольної жирової хвороби печінки тощо [18]. Разом з тим, ЕД є одним з універсальних механізмів розвитку захворювань внутрішніх органів, в основі яких лежить хронічний системний низькоінтенсивний запальний процес, зокрема тих, які супроводжуються хронічною бронхообструкцією [8, 13, 23, 32, 36, 41, 49]. Саме до таких патологій належить і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ).

Вивчення клінічних та лабораторних особливостей у хворих з хронічною бронхообструкцією в контексті порушень судинного ендотелію є особливо актуальним, оскільки захворюваність на ХОЗЛ за останні 5 років значно зросла в усьому світі: у чоловіків – на 25 %, у жінок – на 61 % [13, 24, 45]. Медико-соціальна значущість ХОЗЛ обумовлена переважним ураженням осіб працездатного віку, а також невинним прогресуванням захворювання, що призводить до ранньої інвалідизації, стійкої втрати працездатності та високої летальності [2, 15, 24, 26, 28, 31, 33]. Окрім того, звертає на себе увагу різке зростання кількості хворих з коморбідними станами, особливо з хронічним легенеvim серцем (ХЛС), летальність від якого становить близько 67 % і посідає



**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
27 березня 2017 р.

третє місце після АГ та ІХС серед причин смерті людей віком понад 50 років [3, 8, 13, 26, 46]. Наведені дані вказують на необхідність вдосконалення протоколів лікування бронхообструктивної патології, зокрема за рахунок корекції ЕД.

За даними Європейської респіраторної спілки, основна проблема захворювань, яким притаманна хронічна бронхообструкція, полягає в тому, що тільки в 25 % випадків вони діагностуються своєчасно [33, 36]. Це пояснюється тим, що ці захворювання на ранніх стадіях мають малосимптомний перебіг, і пацієнти переважно звертаються за медичною допомогою вже при суттєвому обмеженні прохідності бронхів (близько 50 %) [15–17]. При цьому лікарі констатують наявність значних порушень не тільки з боку респіраторного тракту, а й інших органів і систем, в розвитку яких провідну патогенетичну роль відіграють гіпоксія та ЕД [13, 26, 27].

Роль ендотелію в регуляції діяльності організму та причини його дисфункції

Ендотелій — високоспеціалізований метаболічно активний моношар епітеліальних клітин, які встеляють всі судини організму та відокремлюють кровообіг від більш глибоких шарів судинної стінки [20, 22, 40]. Це єдина структура організму, що регулює гемодинаміку і перфузію відповідно до потреб кожного органа або тканини. Ендотелій виконує бар'єрну, синтетичну, ендокринну функції, бере участь у фагоцитозі, регулює транспорт багатьох біологічно активних речовин (факторів росту, вазоактивних речовин, гормонів, анти- і прокоагулянтів), контролює дифузію води, електролітів, продуктів метаболізму. Крім того, він відіграє важливу роль в підтримці гомеостазу шляхом регуляції рівноваги протилежних процесів, зокрема підтримання тону судин (вазодилатація/вазоконстрикція); анатомічної будови судин (синтез/інгібування факторів проліферації); гемостазу (синтез та інгібування факторів фібринолізу і агрегації тромбоцитів); місцевого запалення (продукція про- і протизапальних факторів) [10, 13, 18, 20, 26, 40, 41]. Тобто, від адекватного функціонування ендотеліоцитів залежать не тільки тонус судин, їх атромбогенність, структурна цілісність шарів судинної стінки, стан системи гемокоагуляції й антиоксидантного захисту, а й активність запального процесу та імунний захист.

Причинами ЕД при ХОЗЛ можуть бути різні фактори: вікові зміни, ендогенні та екзогенні інтоксикації, вільнорадикальне ушкодження, дисліпопротеїнемія, гіпоксія тканин, вплив цитокінів, що зумовлює існування різноманітних патогенетичних її форм: вазомоторної, гемоста-

тичної, ангиогенної [36, 40, 41]. Найбільшу увагу дослідників викликає вазомоторна форма ЕД, яка проявляється порушенням утворення монооксиду нітрогену (NO), простагліцину, підвищенням синтезу ендотеліну-1, тромбоксану А2 та активуючих ферментів [10, 26].

Тютюнопаління — універсальний ушкоджуючий фактор ендотелію при ХОЗЛ

Провідним і універсальним тригерним фактором як ушкодження ендотелію, так і розвитку ХОЗЛ є тютюнопаління, що значною мірою визначає їх взаємозв'язок [10, 12, 50]. Встановлено, що з однією затяжкою цигарки в організм людини потрапляє близько 1015 вільних радикалів та 4700 різноманітних хімічних сполук [13, 31]. Вони ушкоджують ендотеліальні клітини капілярів малого кола кровообігу з розвитком феномену ендотеліальної дисфункції. Доказом цього є в 15–20 разів вищий рівень смертності курців, хворих на ХОЗЛ, порівняно з некурцями, внаслідок приєднання вираженої дихальної і серцевої недостатності [31]. Тютюновий дим і запалення бронхіальної стінки є потенційними механізмами ендотеліального ушкодження вже на ранніх стадіях бронхообструктивних захворювань внаслідок як порушення регуляції тону судин, так і проліферації клітин судинної стінки [12, 13, 31, 34, 50].

Наявність у тютюновому димі високих концентрацій монооксиду вуглецю сприяє посиленню гіпоксії, зумовлює зниження активності ендотеліальної ліпопротеїдліпази, лецитин-холестерин-ацилтрансферази, що призводить до порушення метаболізму і транспорту ліпідів атерогенного характеру з відповідним підвищенням рівня загального холестерину (ХС), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та зменшенням рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [34]. Порушення холестерин-ацепторних властивостей ЛПВЩ призводить до сповільнення зворотного транспорту холестерину, затримки останнього в судинному ендотелії, що прискорює атеросклеротичне ураження судин, погіршує дифузію кисню у тканині [38]. Також окислені форми ХС ЛПНЩ сприяють метаболізму NO з вивільненням активних форм кисню, що призводить до розвитку ЕД та подальшого прогресування захворювання [34, 38, 43].

Водночас у сироватці курців спостерігається значне збільшення вмісту гомоцистеїну — предиктора смерті від захворювань серцево-судинної системи, та D-димерів (показники гемостазу — біохімічні маркери стану ендотелію), що відображає стан підвищеної тромботичної готов-

ності з ризиком формування легеневої тромбоемболії та коронарних тромбозів [30]. Окрім того, підвищена прокоагулянтна активність і ослаблений фібриноліз є тими важливими факторами, що сприяють відкладанню фібрину та альвеолярно-епітеліальному ушкодженню [50].

Роль процесів перекисного окислення ліпідів в ушкодженні ендотелію при ХОЗЛ

Одним з основних патогенетичних механізмів розвитку і прогресування ХОЗЛ є оксидантний стрес, пусковим моментом якого виступає тютюнопаління та вплив інших шкідливих полутантів [5, 15, 39, 43]. Гіпоксія, що розвивається при бронхообструкції, призводить до поглиблення дисбалансу в системі оксиданти — антиоксиданти, посилення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і окисної модифікації білків, збільшення модифікованої атерогенної фракції ліпопротеїдів, інгібування ферментативної ланки системи антиоксидантного захисту, що сприяє як подальшому посиленню гіпоксичних та ішемічних змін в органах і тканинах, формуванню ендогенної інтоксикації, так і розвитку ЕД [25, 39, 43].

У хворих на ХОЗЛ посилений процес перекисного окислення ліпідів супроводжується зростанням вмісту альдегід- і кетондинітрофенілгідразонів нейтрального і основного характеру, дієнових кон'югатів, кетодієнів, малонового діальдегіду на фоні зниження активності каталази та рівня відновленого глутатіону, водночас спостерігається компенсаторне зростання церулоплазміну, активності глутатіонпероксидази [28, 41].

Оксидантний стрес внаслідок посилення процесів перекисного окислення ліпідів призводить також до зниження кислоторезистентності еритроцитів, погіршення еластичності й деформованості їх мембран, що зумовлює підвищену агрегацію еритроцитів з порушенням легеневої мікроциркуляції [27, 28].

Тісно пов'язаним з оксидантним стресом є нітрозольний стрес. Загальновідомо, що в нормі оксид азоту (NO) є головним важелем впливу ендотелію на організм. Він запобігає росту гладких м'язів судин, пригнічує міграцію моноцитів і синтез колагену в судинній стінці, гальмує синтез адгезивних молекул та окислення ЛПНЩ, перешкоджає розвитку спазму судин, забезпечує бактерицидний ефект та вазо- й бронхорелаксуючу дію [1, 6, 18, 22]. Однак внаслідок короткого періоду напіврозпаду оксиду азоту, в лабораторіях зазвичай визначають рівень його метаболітів. Тут доречно буде зазначити про певні суперечності між даними про вміст NO у хворих на ХОЗЛ. В той час як одні дослідники спостеріга-

ють значне зростання рівня NO в сироватці та видихуваному повітрі хворих на ХОЗЛ внаслідок персистенції хронічного запального процесу [4, 6]. Інші, навпаки, вказують на значне його зниження за умов формування ЕД [26, 35]. Це, можливо, пов'язане з існуванням різних форм NO-синтетази: ендотеліальної, макрофагальної, нейронної. При гіпоксії, яка має місце при ХОЗЛ, спостерігається стимуляція синтезу макрофагальної NO-синтетази в гладком'язових клітинах дрібних судин з розвитком їх ушкодження, в той час як вміст ендотеліальної форми в легневих судинах знижується, що призводить до їх вазоконстрикції [22].

Ймовірно, має значення також те, що вільні радикали, які утворюються внаслідок хронічного запального процесу в бронхах, виступають своєрідною пасткою для молекул NO і блокують його фізіологічний вплив на судини [45]. При цьому NO піддається окисленню, перетворюючись на пероксинітрат ONOO^- — надзвичайно активний окисний радикал, що сприяє окисленню ЛПНЩ, має цитотоксичну та імунопатогенну дію, ушкоджує дезоксирибонуклеїнові кислоти (ДНК), може викликати генні мутації, апоптоз імунокомпетентних клітин, пригнічує функції ферментів, руйнує клітинні мембрани, посилює ефекти продуктів вільнорадикального окислення [13, 25, 35, 42, 45]. Дефіцит ендогенного NO і простагліцину I_2 зумовлює значне зменшення співвідношення концентрації NO у видихуваному повітрі хворих на ХОЗЛ до вмісту ендотеліну-1 в крові, що супроводжується порушенням функції судин малого кола кровообігу [21, 26].

Найбільш дрібні та атерогенні фракції ЛПНЩ проникають крізь міжендотеліальні проміжки і накопичуються в субендотеліальному просторі, викликаючи експресію молекул адгезії та пошкодження ендотелію [29].

Активнація вільнорадикальних процесів у осіб, що палять, призводить до значних порушень ендотеліальної функції — вазоконстрикції та вазодилатації, на що вказують встановлені дослідниками кореляційні зв'язки між сироватковими рівнями дієнових кон'югатів (ДК) і NO ($r = -0,82$; $p < 0,01$) та супероксиддисмутази (СОД) і NO ($r = 0,75$; $p < 0,05$) [13]. Нітрозольний та оксидантний стреси зумовлюють порушення тканинного дихання, ушкодження фосfolіпідів клітин і субклітинних мембран, ДНК, функції ферментів і загалом руйнування клітин ендотелію. Під впливом їх ферментів та метаболітів розвивається гіпертрофія гладком'язових клітин, проліферативна активація інтими та адвентиції судин, що призводить до ремоделювання судинного русла з формуванням вторин-

ної хронічної вазоконстрикції [26]. Окрім того, продукти системних окисних реакцій сприяють опосередкованій ендотелієм активації коагуляційної та фібринолітичної систем крові, що виступає важливим механізмом розвитку легеневої тромбоемболії [32, 43].

На сучасному етапі встановлено, що стан ендотелію залежить також від тяжкості бронхіальної обструкції [3, 9, 36]. З погіршенням вентиляційної функції легень у хворих на ХОЗЛ спостерігається зниження ендogenous синтезу оксиду азоту та підвищення концентрації ендотеліну-1 у сироватці крові. У хворих з тяжкою бронхообструкцією (ХОЗЛ III–IV стадії) обструктивні порушення функції зовнішнього дихання поглиблюють вираженість ЕД [9].

Залежність ендотеліальної дисфункції від наявності інсулінорезистентності та метаболічного синдрому при ХОЗЛ

За даними МОЗ України, загальна поширеність метаболічного синдрому набула ознак пандемії, адже він спостерігається у понад 30 % населення [31]. У хворих на ХОЗЛ метаболічний синдром зустрічається значно частіше (понад 40 % випадків), ніж у загальній популяції. Він супроводжується збільшенням кількості скарг на кашель з відходженням великої кількості слизово-гнійного мокротиння, набряками гомілок і стоп, порушенням сну і головним болем [11, 28, 42]. Ю.М. Казаков і співавт. (2014) зазначають, що ХОЗЛ можна розглядати як незалежний маркер деяких компонентів метаболічного синдрому, таких як зниження толерантності до вуглеводів, ЦД 2 типу, АГ або редукція мінеральної щільності кісткової тканини. Коморбідна патологія, що супроводжується метаболічними порушеннями, не тільки негативно впливає на клінічну картину ХОЗЛ, а й значно погіршує його прогноз. Якщо у хворих на ХОЗЛ I–II стадії визначаються супутні порушення діяльності серцево-судинної системи в 50 % випадків, то при III стадії — вже у 70 % [29]. Тому хворі на ХОЗЛ частіше помирають не внаслідок його безпосередніх ускладнень, а від кардіоваскулярних причин [13, 29].

Неефективність стандартного лікування у хворих з бронхообструктивним синдромом не в останню чергу зумовлена фоном, на якому він маніфестує. Зокрема, наявність некоригованих метаболічних процесів фіброзоутворення в легенях [8, 23, 33, 37].

Однією з провідних ланок, яка пов'язує наявність системного запального процесу при ХОЗЛ із формуванням коморбідної патології внутрішніх органів, окрім прямого ушкоджуючого впли-

ву активованих клітин імунної системи та прозапальних цитокінів [4, 15, 16], є індукована інсулінорезистентність — стан, коли взаємодія інсуліну з рецепторами в печінці, м'язах та жировій тканині не супроводжується забезпеченням його фізіологічних ефектів [8]. Системний запальний процес сприяє блокаді фосфоїнозитид-3-кінази, яка забезпечує основні метаболічні ефекти інсуліну. Внаслідок цього знижується поглинання глюкози гепатоцитами, адопцитами і м'язовою тканиною, синтез глікогену і тригліцеридів у печінці, активується гліколіз, ліполіз і неоглікогенез, що призводить до зростання продукції ендотеліну-1 та прогресування ЕД [8, 23]. Описані зміни потенціюють розвиток хронічної гіпоксії та дихальної недостатності з прогресуючим зниженням об'єму форсованого видиху за 1 с у хворих на ХОЗЛ, погіршуючи його клінічну картину [11, 42, 47].

Досліджено, що найбільш виражені прояви ендотеліальної дисфункції виявляються у хворих на ХОЗЛ з ожирінням, в яких спостерігається високе стояння діафрагми, що ускладнює легеневу вентиляцію, погіршує газообмін та мукоциліарний кліренс. Крім того, жирова тканина як ендокринний орган секретує лептин, ліпопротеїніліпазу, аполіпопротеїн, прозапальні цитокіни, фактори згортальної системи крові, компоненти системи комплементу, а також білок, що стимулює етерифікацію жирних кислот в адипоцитах. Загалом це проявляється найістотнішим підвищенням рівня ендотеліну-1 сироватки крові та кількості циркулюючих злущених еритроцитів за максимального зменшення вмісту метаболітів монооксиду нітрогену (нітратів/нітритів) в крові та призводить до ускладнення перебігу ХОЗЛ в умовах метаболічного синдрому [14, 26].

При поєднанні бронхообструктивних та метаболічних порушень відмічається також більш виражене підвищення рівня фібриногену і С-реактивного білка в периферичній крові, що свідчить про високий ризик загострень у таких пацієнтів [26, 42].

Серцево-судинні захворювання при ХОЗЛ

Спектр серцево-судинної патології при ХОЗЛ включає мікроциркуляторні і гемореологічні порушення, формування легеневої гіпертонії, легеневого серця та виникнення аритмій [38, 46]. На сучасному етапі ці захворювання розглядають як потенційні системні прояви ХОЗЛ, які об'єднуються спільною патогенетичною ланкою — ушкодженням ендотелію з розвитком ЕД [19, 49]. ХОЗЛ — одна з найбільш частих причин формування легеневої гіпертензії (ЛГ), в основі

якої лежить підвищення судинного опору в легневих артеріях, що призводить до зростання навантаження на правий шлуночок з подальшою його гіпертрофією, дилатацією та розвитком серцевої недостатності [7, 44, 49]. Прекапілярна ЛГ обумовлена гіпоксичною вазоконстрикцією і структурними змінами судин внаслідок впливу запального процесу [7]. Васкулярна теорія зростання об'єму позаклітинної рідини у хворих на ХОЗЛ пов'язана з гіперкапнією. Вуглекислий газ як потужний вазодилататор зумовлює зниження периферичного судинного опору, зростання ємності артеріального русла, а зменшення об'єму циркуляції викликає стимуляцію симпатoadреналової, ренін-ангіотензинової систем, перемикаючись із синтезу вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів (простацикліну, тканинного активатора плазміногену, натрійуретичного пептиду С, ендотеліального гіперполяризуючого фактора) на

синтез вазоконстрикторів, тромбогенних і проліферативних факторів (вазопресину, тромбосану А, інгібітору тканинного активатора плазміногену, ендотеліну-1) [7, 26, 36, 48].

Висновки

Отже, аналіз джерел літератури свідчить про те, що ХОЗЛ надзвичайно часто супроводжується формуванням різноманітної коморбідної патології, особливо з боку серцево-судинної системи, що пов'язано, насамперед, з дисфункцією ендотелію. Саме системні й метаболічні прояви у вигляді уражень серцево-судинної системи, розвитку інсулінорезистентності, хронічної печінкової та ниркової недостатності не тільки погіршують якість життя пацієнтів, а й є основною причиною летальних наслідків у хворих на ХОЗЛ, а проведення заходів щодо корекції ЕД є необхідною умовою комплексного ведення таких пацієнтів.

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

Список літератури

- Ахминеева А.Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца // Тер. архив. — 2014. — № 3. — С. 20—23.
- Басанець А.В. ХОЗЛ професійної етіології: сучасні підходи до контролю захворювання // Укр. пульмон. журн. — 2016. — № 4 — С. 59—63.
- Воейкова Л.С., Єфімов В.В., Блажко В.І., Крахмалова О.О. Прогнозування розвитку хронічного легеневого серця у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень // Укр. тер. журн. — 2010. — № 4. — С. 48—51.
- 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.
- Габор М.Л., Лемко О.І., Решетар Д.В., Тимканич О.М. Корекція метаболічних розладів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Зб. наук. праць співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. — К., 2010. — Вип. 19, кн. 1. — С. 351—356.
- Габор М.Л., Лемко О.І., Решетар Д.В., Тимканич О.М. Стабільні метаболіти оксиду азоту та їх корекція під впливом галоаерозольтерапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Зб. наук. праць співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. — 2007. — Вип. 16, кн. 2. — С. 590—595.
- Гаврисюк В.К., Ячник А.І., Меренкова Е.А. Хроническое легочное сердце в свете положений международных руководств NICE-COPD и GOLD // Укр. тер. журн. — 2013. — № 2. — С. 89—93.
- Дегтярь Н.И., Герасименко Н.Д., Савченко Л.В., Расин М.С. Системное воспаление низкой интенсивности как общая основа обструктивного заболевания легких и коморбидных состояний // Укр. пульмон. журн. — 2016. — № 3. — С. 64—68.
- Єфімов В.В., Блажко В.І., Воейкова Л.С. Показатели функции эндотелия и функциональное состояние респираторной системы при различной степени тяжести вентиляционных нарушений у больных ХОЗЛ // Укр. тер. журн. — 2005. — № 4. — С. 81—82.
- Жила О.В., Шапорова Н.Л., Меншутина М.А. и др. Роль курения в развитии системной вазомоторной дисфункции эндотелия у больных ХОЗЛ // Земский врач. — 2012. — № 4. — С. 67—69.
- Зарубина Е.Г., Карпечкина Ю.Л., Прохоренко И.О. Влияние метаболического синдрома на скорость формирования ИБС у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Вестник медицинского института РЕАВИЗ. — 2011. — № 1. — С. 27—33.
- Илькович М.М., Кузубова Н.А., Киселева Е.А. Борьба с табакокурением как основа профилактики хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. — 2010. — № 2. — С. 37—39.
- Казаков Ю.М., Треумова С.І., Петров Є.Є. Тютюнопаління — етіопатогенетичний фактор ризику хронічного обструктивного захворювання легень: огляд літератури, власні дослідження // Мистецтво лікування. — 2014. — № 5—6. — С. 40—43.
- Киреев С.А., Рязанов А.С., Еременко Н.Н., Деменко Е.Г. ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом: особенности клинических проявлений и лабораторные показатели системного воспаления // Биомедицина. — 2010. — № 4. — С. 40—45.
- Лемко О.І. Деякі аспекти етіології, патогенезу та перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (Ч. I) // Наук. вісн. Ужгор. ун-ту: Серія Медицина. — 2012. — Т. 43, № 1. — С. 180—189.
- Лемко О.І., Казанкевич В.П., Вантюх Н.В., Баржо Е.М. Галоаерозольтерапія як метод імунореабілітації хворих на ХОЗЛ нульової стадії // Зб. наук. праць співр. НМАПО імені П.Л. Шупика. — К., 2006. — Вип. 15, кн. 1. — С. 278—283.
- Лемко О.І., Копинець І.І., Решетар Д.В., Мелега О.О. Особливості клінічного перебігу та функціональної характеристики хронічних обструктивних захворювань легень різного ступеня тяжкості // Матеріали XV з'їзду терапевтів України. — К.: СГД Коляда О.П., 2004. — С. 206—208.
- Лисенко Г.І., Яценко О.Б. Ендотеліальна дисфункція та способи її корекції в практиці лікаря загальної практики — сімейної медицини // Мистецтво лікування. — 2011. — № 8 (84) — С. 15—20.
- Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Роль дисфункции эндотелия и ригидности артерий в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Тер. архив. — 2012. — № 3. — С. 74—80.
- Могильник А.І., Шумейко О.Г. Сучасні уявлення про ендотеліальну дисфункцію // Актуальні проблеми сучасної медицини. — 2013. — Т. 13, вип. 2. — С. 269—272.
- Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Вторичная легочная гипертензия: некоторые аспекты патогенеза // Тер. архив. — 2012. — № 3. — С. 22—28.

22. Перцева Т.А., Гашинова Е.Ю., Ефимова Н.А. Влияние курения на концентрацию оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких // Укр. пульмон. журн. — 2010. — № 3. — С. 19—21.
23. Расин М.С., Кайдашев И.П. Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии // Укр. мед. часопис. — 2014. — № 1. — С. 17—21.
24. Свинтицкий А.С. Смертельная угроза — хроническая обструктивная болезнь легких // Участковый врач. — 2012. — № 7. — С. 12—13.
25. Ситник К.О. Стан системи оксиду азоту у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням та бронхообструктивним синдромом // Буковинський медичний вісник. — 2011. — Т. 15, № 3. — С. 238—242.
26. Ступницька Г.Я. Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від нутритивного статусу // Вісник української стоматологічної академії. — 2014. — Т. 14., № 4. — С. 103—108.
27. Треумова С.І., Боряк В.П. Роль вазоконстрикторної функції ендотелію в патогенезі серцево-судинної та бронхолегеневої патології (огляд літератури) // Вісник проблем біології і медицини. — 2014. — Вип. 1 (106). — С. 31—35.
28. Филатова Ю.И., Перфильева М.В., Чернов А.В. Особенности клиники и терапии хронической обструктивной болезни легких на фоне метаболического синдрома // Молодой ученый. — 2014. — № 7. — С. 220—222.
29. Христин Т.Н., Шестакова Е.Г., Телеки Я.М. и др. Коморбидность хронического обструктивного заболевания легких и ишемической болезни сердца: особенности патогенеза и ведения больных (обзор литературы и собственные данные) // Укр. тер. журн. — 2013. — № 2. — С. 101—108.
30. Цеймах И.Я., Момот А.П., Костюченко Г.И. и др. Роль дисфункции эндотелия, сопряжения гемостатических и системных воспалительных реакций в патогенезе обострения хронической обструктивной болезни легких, зависящего от инфекционного воспаления // Тер. архив. — 2013. — № 3. — С. 17—22.
31. Яковлева О.Я., Маслоед Т.М., Барало Р.П., Побережец Г.В. Ассоциация курения с комплексной базисной и гипотензивной терапией при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и гипертонической болезни // Укр. тер. журн. — 2014. — № 1. — С. 28—32.
32. Akpınar E.E., Akpınar S., Ertek S. et al. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients // Tuberk. Toraks. — 2012. — Vol. 60, N 3. — P. 230—237.
33. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 343. — P. 269—280.
34. Batic-Mujanovic O., Veganlic A. Influence of smoking on serum lipid and lipoproteins levels among family medicine patients // Med. Arch. — 2008. — Vol. 62, N 5—6. — P. 264—267.
35. Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation // Vascul. Pharmacol. — 2008. — Vol. 49. — P. 134—140.
36. Clarenbach C.F., Senn O., Sievi N.A. et al. Determinants of endothelial function in patient: COPD // Eur. Resp. J. — 2013. — Vol. 42. — P. 1194—1204.
37. Couillard A. Veale D., Muir J.F. Comorbidities in COPD: a new challenge in clinical practice // Rev. Pneumol. Clin. — 2011. — Vol. 67, N 3. — P. 143—153.
38. Cullen P., Shulte H., Assmann G. Smoking, lipoproteins and coronary heart disease risk. Data from the Minister heart study (PROCAM) // Eur. Heart J. — 2008. — Vol. 19. — P. 1632—1641.
39. Fischer B.M., Voynow J.A., Ghio A.J. COPD: balancing oxidants and antioxidants // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2015. — Vol. 10, N 1. — P. 261—276.
40. Flammer A. J., Anderson T., Celermajer D.S. et al. The Assessment of Endothelial Function // Circulation. — 2012. — Vol. 126. — P. 753—767.
41. Ives S.J., Harris R.A., Witman M.A.H. et al. Vascular dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease // Hypertension. — 2014. — Vol. 63. — P. 459—467.
42. Kūpeli E., Ulubay G., Ulasli S.S. Metabolic syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of COPD: a preliminary study // Endocrine. — 2010. — Vol. 38, N 1. — P. 76—82.
43. Lubos E. Handy D.E., Loscalzo J. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis // Front. Biosci. — 2009. — Vol. 13. — P. 5323—5344.
44. Mal H. Prevalence and diagnosis of severe pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Curr. Opin Pulm. Med. — 2007. — Vol. 13, N 2. — P. 114—119.
45. Matvienko Yu.O. Biomarkers and their role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // Астма та алергія. — 2016. — № 3. — P. 27—33.
46. Milkowska-Dymanowska J., Białas A.J., Zalewska-Janowska A. et al. Underrecognised comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. — 2015. — Vol. 10. — P. 1331—1341.
47. Park S.K., Larson J.L. Metabolic syndrome and associated factors in people with chronic obstructive pulmonary disease // West J. Nurs. Res. — 2014. — Vol. 36, N 5. — P. 620—642.
48. Thannickal V.J., Toews G.B., White E.S. et al. Mechanisms of pulmonary fibrosis // Annu. Rev. Med. — 2004. — Vol. 55. — P. 395—417.
49. Vukic Dugac A., Ruzic A., Samarzija M. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease // Med. Hypotheses. — 2015. — Vol. 84, N 2. — P. 155—158.
50. Yang L., Cherian J., Gutterman D. Mechanisms of Vascular Dysfunction in COPD and Effects of a Novel Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitor in Smokers // Chest. — 2017. — Vol. 151, N 3. — P. 555—563.

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 I)

В статье представлены обобщенные данные об особенностях развития эндотелиальной дисфункции у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Сформулирована актуальность проблемы, подчеркнута роль сосудистого эндотелия в регуляции деятельности организма и приведены главные причины его нарушений. В частности, рассмотрено значение табакокурения как основного повреждающего фактора эндотелия при ХОЗЛ. Проанализирована роль активации процессов перекисного окисления липидов с развитием оксидантного и нитрозольного стрессов в условиях гипоксии, что приводит к ремоделированию сосудистого русла и вторичной хронической вазоконстрикции. Отмечена значительная распространенность инсулинорезистентности и метаболических нарушений, которые сопровождаются коморбидной сердечно-сосудистой патологией и негативно влияют на клиническую картину основного заболевания.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов, метаболический синдром.

O.I. Lemko, N.V. Vantyukh

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

Endothelial dysfunction and its role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (Chapter I)

The article presents generalized data about peculiarities of endothelial dysfunction's development in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The relevance of the problem is formulated, the role of vascular endothelium in the regulatory activity of the organism is underlined and the main causes of its disturbances are presented. In particular, the significance of tobacco smoking as a major factor damaging the endothelium at COPD has been considered. The role of lipids peroxidation intensifying with the development of oxidative and nitrozolic stress in condition of hypoxia, which leads to the vascular wall remodeling and secondary chronic vasoconstriction, has been analyzed. The high prevalence of insulin resistance and metabolic disorders, which are accompanied by comorbid cardiovascular diseases negatively effect on the clinical picture of the dominating disease, is discussed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, lipids peroxidation, metabolic syndrome.