

Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень

Частина II*

У першій частині статті сформульовано актуальність проблеми, підкреслено роль судинного ендотелію в регуляції діяльності організму та наведено деякі причини його порушень, зокрема: розглянуто значення куріння тютюну як основного ушкоджуючого фактора ендотелію при хронічному обструктивному захворюванні легень (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 перебіг основного захворювання.

У другій частині статті наведено 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, підвищений рівень якого спостерігається навіть у період ремісії вже при легкому та середньо-важкому перебігу ХОЗЛ, що визначає потребу в призначенні тривалої терапії, в тому числі з метою профілактики кардіоваскулярного ризику (гострих серцево-судинних подій); розглянуто роль дисбалансу цитокінів та молекул адгезії у розвитку і підтриманні ЕД.

Ключові слова:

хронічне обструктивне захворювання легень, ендотеліальна дисфункція, системний запальний процес, С-реактивний протеїн, цитокіни, молекули адгезії.

Тяжкість перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) зазвичай прийнято оцінювати за ступенем бронхіальної обструкції, відповіддю на бронходилататори та вираженістю клінічних проявів. Однак, не менш важливою є оцінка стану легеневої гемодинаміки, на яку впливає структурна перебудова бронхіального дерева, респіраторного відділу і судин легень [22, 28, 44, 48, 49]. Ендотеліальні клітини в легневих судинах модулюють судинний тонус залежно від парціального рівня O_2 та змін кровотоку. Порушення цього балансу при ХОЗЛ призводить до судинного ремоделювання з розвитком гіпертрофії як інтими, так і медіального шару дрібних м'язових артеріол та аномальної судинної фізіології [7, 28, 48, 49]. Тому ендотеліальна дисфункція (ЕД) може виступати першим проявом судинних ускладнень вже на ранніх стадіях ХОЗЛ, що поглиблює прогресуючу дихальну недостатність, гіпоксемію і гіпоксію тканин, сприяє потовщенню м'язового шару легневих артерій, проліферації гладеньком'язових клітин і фіброblastів адвентиція, підвищенню вмісту колагену



**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
7 травня 2017 р.

* Продовження. Початок у № 2.— 2017. — С. 91—97.

ну і еластину, що в результаті призводить до розвитку легеневого серця [14, 44].

Спільні етіологічні чинники, постаріння населення, шкідливі звички, хронічні вірусні інфекції, гіпоксемія, гіподинамія, нераціональне харчування, погіршення екологічної ситуації роблять свій негативний внесок у перебіг ХОЗЛ, сприяючи більш ранньому формуванню ускладнень та системних наслідків, до яких, насамперед, належать серцево-судинні ускладнення, гіпотрофію скелетних м'язів, остеопороз, цукровий діабет, гастроезофагальну рефлюксну хворобу, анемію [8, 32]. Саме наявність високої частоти екстрапульмональних проявів при ХОЗЛ дозволяє віднести це захворювання до системної патології [13, 43]. Тому на сучасному етапі концепція системного підходу до лікування ХОЗЛ із врахуванням коморбідних станів є однією з найбільш важливих у внутрішній медицині [3, 24, 32].

Ключовим механізмом, який пов'язує в єдине ціле всі фактори ризику і пояснює високу частоту коморбідних станів при ХОЗЛ (до 90 %), є персистуюче системне запалення, яке з ранніх стадій захворювання робить свій внесок у розвиток раннього атеросклерозу і серцево-судинних захворювань та реалізується в патогенезі коморбідної патології при ХОЗЛ двома основними шляхами: розвитком ендотеліальної дисфункції та порушенням нормального балансу між згортальною та протизгортальною системами крові [3, 6].

Взаємовплив тривалого системного низькоінтенсивного запального процесу та наявності ЕД у хворих на ХОЗЛ

Патогенетичною основою ХОЗЛ є неухильно прогресуючий хронічний системний запальний процес низької інтенсивності [3, 11, 43]. На відміну від гострого запалення, що виникає раптово, характеризується бурхливим перебігом процесу та закінчується одужанням і репарацією ушкоджених тканин. Системне запалення, яке має місце при хронічній бронхообструкції, розвивається поступово під дією персистуючих ушкоджуючих факторів відносно невеликої інтенсивності, сприяє тривалому підвищенню активності цитокінпродукуючих клітин, зростанню вмісту синтезованих ними прозапальних факторів з ушкодженням власних тканин організму та ендотелію, а також розвитком коагулопатії [3, 46].

Із сучасних досліджень відомо, що молекулярною основою формування системного запалення є активація ядерного транскрипційного фактора каппа В (NF-κB) в макрофагах, лімфоцитах та адипоцитах, яка спостерігається при запальних

процесах у дихальних шляхах, а також при атеросклеротичному ураженні судин і ЕД [1, 17]. Внаслідок цього ендотелій переключується із синтезу вазодилатуючих, ангіопротективних, антипроліферативних факторів (простацикліну, тканинного активатора плазміногену, натрійуретичного пептиду, ендотеліального гіперполяризуючого фактора) на синтез вазоконстрикторів. Окрім того, формується коагулопатія за участю як тромбоцитарних, так і плазмових ланок гемостазу (тромбоксану А, інгібітора тканинного активатора плазміногену) з розвитком хронічного тромбофілічного статусу та зростанням кількості лізин-стійких фібринових тромбів [6, 20, 33, 43, 46]. При тривалому ушкодженні ендотелію в патогенез залучається також ендотелін-1, який сприяє розвитку атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, інсульту, інфаркту [3].

У хворих на ХОЗЛ вже з ранніх стадій захворювання, коли клінічні прояви мінімальні, спостерігається підвищення рівня маркерів запалення периферичної крові внаслідок виходу прозапальних цитокінів і вільних радикалів у системну циркуляцію, що підтверджує взаємозв'язок між місцевим і системним запаленням [11, 12, 14, 15].

Прозапальні білки як маркери серцево-судинних захворювань при ХОЗЛ

Одним з найбільш відомих маркерів системного запального процесу, які часто досліджуються при ХОЗЛ, є С-реактивний протеїн (С-РП), рівень якого закономірно підвищується в гостру фазу запалення [18, 26, 37, 40, 50]. Водночас підтримання високого рівня СРП у період ремісії ХОЗЛ свідчить про певне збереження активності запального процесу [2], що призводить до розвитку системних ефектів та ендотеліальної дисфункції [18, 27, 39].

С-РП у хворих на ХОЗЛ стимулює хемотаксис і адгезію лейкоцитів судинним ендотелієм, секрецію прозапальних цитокінів і компонентів комплексу, захоплення макрофагами ліпопротеїнів низької щільності, пригнічує ендотеліальну NO-синтетазу, а також сприяє перенесенню жирних кислот (енергетичного матеріалу) до клітин імунної системи (нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів), які безпосередньо реалізують синдром системної запальної відповіді, потребуючи на це затрат енергії. Окрім клітин вродженого і набутого імунітету, С-РП забезпечує притік жирнокислотного субстрату для отримання енергії клітинам пухкої сполучної тканини і міокардіоцитам, що сприяє змінам міокарда при кожному загостренні ХОЗЛ і може призводити до серцевої недостатності [22, 39, 40]. Водночас С-РП може потенціювати розвиток інсулінорезистент-

ності, що також призводить до ЕД та судинних ускладнень [3, 20].

Згідно із сучасними даними, рівень С-РП у хворих на ХОЗЛ тісно пов'язаний з клініко-функціональними показниками та іншими маркерами, що характеризують запальний процес [26, 39]. Зокрема, вченими встановлено позитивні кореляційні зв'язки між вмістом С-РП у плазмі крові і частотою госпіталізації, величиною об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), кількістю еозинофілів, рівнем фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- α), інтерлейкінів (ІЛ) -6, -18 і молекул адгезії (ІСАМ-1), тяжкістю перебігу ХОЗЛ та імовірністю летального кінця. В цілому це свідчить про взаємозв'язок рівня С-РП і вираженості системних запальних проявів у легеневій і серцево-судинній системах, внаслідок чого він може слугувати незалежним предиктором кардіоваскулярних захворювань і летальності при ХОЗЛ [1, 8, 14, 19, 22, 23, 50].

Постійне підвищення рівня циркулюючих маркерів запалення (навіть у межах верхньої межі норми) є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Тому останнім часом ті кардіоваскулярні прояви, в основі яких лежить пошкодження ендотелію з розвитком ендотеліальної дисфункції, а саме: хронічне легеневе серце, атеросклероз, ішемічна хвороба серця та артеріальна гіпертензія, розглядають саме як потенційні системні вияви ХОЗЛ [8].

Таким чином, С-РП виступає своєрідним імунomodulatory, який бере участь у здійсненні реакцій вродженого та набутого імунітету, а зростання його рівня в період ремісії ХОЗЛ викликає потребу в призначенні тривалої терапії для профілактики загострень хвороби та гострих серцево-судинних подій, навіть при легкому та середньо-важкому перебігу ХОЗЛ [22].

Вплив цитокінів на перебіг ЕД при ХОЗЛ

Головними регуляторними протеїнами імунної системи, які керують запальним процесом при ХОЗЛ, є цитокіни [12, 29]. Будучи медіаторами міжклітинних комунікацій, вони контролюють спрямування імунної відповіді, є багатофункціональними молекулами, що здатні як ініціювати гостру фазу запалення, так і обмежувати його поширення та інтенсивність, а співвідношення основних про- та протизапальних цитокінів може визначати перебіг патологічного процесу в цілому та прогноз захворювання [12, 29, 35]. Тривалий системний низькоінтенсивний запальний процес, гіпоксія та втрата фізіологічної функції ендотелію при хронічних бронхообструктивних захворюваннях внаслідок активації цитокінових механізмів призводять до дисбалан-

су в системі про- і протизапальних ІЛ [4, 20, 31, 35, 45]. Причому зростання рівня прозапальних медіаторів у сироватці крові пацієнтів з ХОЗЛ пов'язане не тільки з тяжкістю основного захворювання, а й із значними позалегеневими проявами ЕД, насамперед серцево-судинними захворюваннями, які є головною причиною смерті пацієнтів у ранній період загострення ХОЗЛ [14, 35].

Основним цитокіном, який ініціює гостру фазу запалення при ХОЗЛ, є, насамперед, ФНП- α . Він активує ендотелій, індукуює синтез каскаду прозапальних ІЛ (-1, -6, -8, -12, -18), серед яких найбільш важливим для формування запалення при ХОЗЛ є ІЛ-1; сприяє адгезії лейкоцитів до ендотелію за рахунок індукції експресії на ендотеліальних клітинах адгезивних молекул та послідовної трансендотеліальної міграції лейкоцитів до вогнища запалення [19]. Зростання рівня ФНП- α , порівняно зі здоровими особами, є відображенням активації нейтрофілів і макрофагів, індукції синтезу ними ІЛ-8, вказує на ступінь інфільтрації запальними клітинами стінок бронхів та характеризує інтенсивність запального процесу навіть поза періодом загострення ХОЗЛ [10, 12, 19].

До ефектів прозапальних цитокінів належить також активація синтезу гострофазних білків (С-РП, сіалових кислот, фібриногену), транскрипційного прозапального фактора NF- κ B [3] та каскаду імунологічних реакцій, які сприяють виходу у периферичний кровотік гістаміну. Останній збільшує судинну проникність, викликає бронхоспазм, стимулює секрецію слизу і сприяє хемотаксису гранулоцитів [19]. Окрім того, ІЛ-1 та ІЛ-6 індукують утворення судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), який стимулює апоптоз ендотеліальних клітин легневих судин, сприяє розвитку емфіземи легень, редукції капілярної сітки і може бути причиною легеневої гіпертензії [14, 30, 34, 36]. ІЛ-8, у свою чергу, є найбільш активним хемоатрактантом, який визначає рух нейтрофілів, макрофагів та Т-лімфоцитів у місце запалення, зумовлюючи накопичення їх у дихальних шляхах хворих на ХОЗЛ [10, 12, 14, 31].

Варто зазначити, що достовірно зростання в периферичній крові рівня прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α , ІЛ-1 β , а також трансформуючого фактора росту бета-1 (ТФР- β 1) за відсутності зростання рівня протизапального ІЛ-4 відповідає Th1-асоційованому типу цитокінового дисбалансу, який при бронхообструктивних захворюваннях сприяє посиленню синтезу білків міжклітинного матриксу, колагену, новоутворенню сполучної тканини та судин, і формує умови для наростання системного за-

пального процесу з прогресуванням фіброзоутворення [15, 21, 29, 38, 47].

Сьогодні активно вивчаються маркери запалення та фіброзу у хворих на ХОЗЛ, як безпосередньо в тканині легень, так і в сироватці крові. Одним з маркерів, який викликає інтерес вчених, є ТФР- β 1 — цитокін, який бере участь в процесах клітинної проліферації, диференціації та запаленні. Основною властивістю ТФР- β 1 є вплив на етапи фіброзування, такі як накопичення білків екстрацелюлярного матриксу — колагену та фібронектину. ТФР- β 1 — один з основних факторів, що призводять до структурних змін у стінці бронха і появи незворотного компонента обструкції дихальних шляхів [16, 31].

Певну роль в оцінці активності запального процесу відіграє також дослідження ендотоксину грамнегативної флори — стимулятора продукції цитокінів і показника ендогенної інтоксикації організму. Рівень антитіл до ендотоксину у хворих на ХОЗЛ поза періодом загострення є достовірно підвищеним порівняно з контролем і мало змінюється залежно від тяжкості хвороби. Отже, явища ендогенної інтоксикації, які, з одного боку, є наслідком запального процесу, а з іншого — стимулюють його подальше прогресування, виникають уже при ХОЗЛ I стадії, зберігаються у фазі ремісії та мають тенденцію до наростання при ХОЗЛ III стадії [12].

Молекули адгезії при ХОЗЛ, ускладненому ЕД

Важлива роль у розвитку імунного запалення при ХОЗЛ належить молекулам міжклітинної адгезії [5]. Вони являють собою білки, зв'язані з плазматичною мембраною, які забезпечують механічну взаємодію клітин одна з одною, залучають у вогнище запалення лейкоцити та ініціюють розвиток імунної відповіді [7, 41]. При активації бактеріальними токсинами та прозапальними цитокінами клітини ендотелію починають експресувати різноманітні молекули міжклітинної адгезії (intracellular adhesion molecules — ICAM-1, ICAM-3, E-селектин тощо), які зумовлюють посилення процесів локального скупчення клітин периферичної крові, стазу та тромбозу. Причому у хворих на ХОЗЛ спостерігається підвищення експресії цих молекул на ендотелії судин обох кіл кровообігу, що свідчить на користь системних порушень у вигляді ЕД [7].

На поверхні лейкоцитів також експресуються аналогічні молекули адгезії. Вони мають неміцний зв'язок із клітинними оболонками, завдяки чому злуцуються з їх поверхні, тобто переходять з мембранної форми в розчинну і тому можуть визначатися в рідких середовищах організму,

зокрема сироватці крові і бронхоальвеолярному секреті [9]. Одна з таких молекул адгезії — розчинна молекула міжклітинної адгезії sICAM-1, яка зазвичай використовується як маркер запалення при різних запальних станах у судинах, зокрема при гіпертонічній хворобі та ішемічній хворобі серця [7].

Вчені припускають, що на ранніх етапах формування ХОЗЛ на фоні нормальної функціональної активності ендотелію судин підвищується рівень прозапального цитокіну ФНП- α , що сприяє підвищеній продукції фактора адгезії лейкоцитів E-селектину (E-s) і посиленій експресії ними молекул міжклітинної адгезії ICAM-1, які необхідні для подолання імунокомпетентними клітинами бар'єру між кров'ю та тканинами з подальшим розвитком запального процесу. Окрім того, підвищення сироваткових концентрацій циркулюючих молекул адгезії та прозапальних цитокінів (E-s, ФНП- α та sICAM-1) у периферичній крові хворих при загостренні ХОЗЛ свідчить про системний характер запалення при цьому захворюванні, є обернено пропорційним до функціональних показників легень та пов'язано з наростанням емфіземи [25, 41].

Згідно із сучасними уявленнями, порушення функції ендотелію прямо корелює також з різким зростанням експресії молекул адгезії типу sPECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1). Основна роль PECAM — забезпечення трансмембранної передачі сигналу міжклітинної взаємодії та трансендотеліальної міграції клітин периферичної крові (зокрема тромбоцитів та лейкоцитів), що призводить до тромбозу, а також діapedезу лейкоцитів і високодиференційованих лімфоцитів через судинну стінку у вогнище запалення [9, 41].

Подальше прогресування ХОЗЛ характеризується посиленням дисфункції ендотелію, а можливе зниження у сироватці крові рівнів циркулюючих маркерів запалення E-s і sICAM-1 у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ може свідчити про виснаження функціонального ресурсу імунологічного реагування [5].

Відомо, що як потенційні гуморальні фактори дисфункції ендотелію зазвичай виступають дефіцит оксиду азоту, молекули адгезії, інсуліноподібний фактор росту і ангіотензин II. Однак через труднощі визначення вмісту оксиду азоту, зумовлені нестійкістю його молекули, більшість дослідників, які вивчають ЕД, пропонують оцінювати саме концентрацію молекул адгезії як достовірних маркерів ЕД [9, 41].

Отже, каскадна активація гуморальних факторів природного імунітету, до числа яких належать прозапальні цитокіни, селектини, молекули

адгезії, система комплементу та інші фактори імунного захисту, сприяє розвитку системного запалення у хворих на ХОЗЛ. У свою чергу, загострення ХОЗЛ супроводжується посилен-

ням дисбалансу гуморальних факторів імунітету (маркерів запалення) та дисфункції ендотелію, які залежать від тяжкості, давності захворювання та тривалості загострення процесу.

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

Список літератури

- Белан О.В., Кайдашев И.П., Борзых О.А. Особенности факторов риска, системного воспаления и дисфункции эндотелия у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца // Тер. архив.— 2014.— № 3.— С. 34—39.
- Габор М.Л., Лемко О.І. Стан антиоксидантного захисту, процеси перекисного окислення ліпідів та цитокиновий статус у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Укр. мед. альманах.— 2010.— Т. 13, № 3.— С. 40—42.
- 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.
- 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.
- Конопкіна Л.І. Роль розчинної молекули міжклітинної адгезії у формуванні та прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень // Укр. пульмон. журн.— 2008.— № 1.— С. 29—30.
- Крахмалова Е.О., Гетман Е.А. Оценка влияния синдрома легочной гипертензии на особенности клинической симптоматики и состояния тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких и сопутствующей ишемической болезнью сердца // Укр. тер. журн.— 2013.— № 3.— С. 26—32.
- 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.
- Крахмалова О.О., Воєйкова Л.С., Талалай І.В. Системне запалення як фактор розвитку позалегеневих ускладнень ХОЗЛ // Укр. тер. журн.— 2011.— № 2.— С. 79—83.
- Курбанов Р.Д., Елисеєва М.Р., Турсунов Р.Р. и др. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия при эссенциальной гипертензии // Кардиология.— 2003.— № 7.— С. 61—64.
- Лемко О.І., Габор М.Л., Болоховська В.А., Вантюх Н.В. Можливість використання пептидоглікану молочнокислих бактерій в імунореабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.— 2012.— № 3.— С. 88—93.
- 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.
- 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.
- Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Роль дисфункции и ригидности артерий в патогенезе хронической обструктивной болезни легких // Тер. архив.— 2012.— № 3.— С. 74—80.
- Мамаєва М.Г., Демко І.В., Веріго Я.І. и др. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких // Сибирское мед. обозрение.— 2014.— № 1.— С. 12—19.
- Масік Н.П., Маленький В.П. Роль системного запалення в розвитку остеопенії у хворих на ХОЗЛ // Укр. пульмон. журн.— 2010.— № 2.— С. 36—38.
- Перцева Т.О., Михайличенко Д.С. Сироватковий рівень трансформуючого фактора росту — $\beta 1$ у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та його взаємозв'язок з клініко-функціональними показниками // Укр. пульмон. журн.— 2016.— № 4.— С. 33—36.
- Расин М.С., Кайдашев И.П. Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии // Укр. мед. часопис.— 2014.— № 1.— С. 17—21.
- 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.
- Рекалова О.М., Панасюкова О.Р., Чернушенко К.Ф. та ін. Зв'язок змін рівня системних факторів запалення та дисфункції судинного ендотелію з деякими особливостями перебігу хронічного обструктивного захворювання легень // Астма та алергія.— 2010.— № 3—4.— С. 18—21.
- Ступницька Г.Я. Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень залежно від нутритивного статусу // Вісник укр. стомат. академії.— 2014.— Т. 14., № 4.— С. 103—108.
- Травина Э.В., Хренов А.А. Формирование Th1-ассоциированного типа цитокинового дисбаланса при развитии метаболического синдрома у больных ХОЗЛ // Таврический медицинский биологический вестник.— 2012.— Т. 15, № 2.— С. 234—238.
- 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.
- Чубарова С.В., Собко Е.А., Демко І.В. и др. Особенности клинико-функциональных и лабораторных показателей при синдроме перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология.— 2016.— Т. 26, № 6.— С. 649—656.
- Ячник А.І., Свінцицький А.С., Шупер С.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічна хвороба серця: паралелі і перехрестя коморбідності // Укр. пульмон. журн.— 2014.— № 4.— С. 38—42.
- Aaron C.P., Schwartz J.E., Bielinski S.J. et al. Intercellular adhesion molecule 1 and progression of percent emphysema: the MESA Lung Study.— *Respir. Med.*— 2015.— Vol. 109, N 2.— P. 255—264.
- Agarwal R., Zaheer M.S., Ahmad Z, Akhtar J. The relationship between C-reactive protein and prognostic factors in chronic obstructive pulmonary disease // *Multidiscip. Respir. Med.*— 2013.— Vol. 8, N 1.— P. 63.
- Aksu F., Capan N., Aksu K. et al. C-reactive protein levels are raised in stable chronic obstructive pulmonary disease patients independent of smoking behavior and biomass exposure // *J. Thorac. Dis.*— 2013.— Vol. 5, N 4.— P. 414—421.
- Alagappan V.K., de Boer W.I., Mirsa V.K. Angiogenesis and vascular remodeling in chronic airway diseases. *Cell. Biochem. Biophys.*— 2013.— Vol. 67, N 2.— P. 219—234.
- Atamas S.P., Chapaval S.P., Keegan A.D. Cytokines in chronic respiratory diseases // *F1000 Biology Reports.*— 2013.— N 5.— P. 3.— Available at: <http://f1000.com/prime/reports/b/5/3>
- Bakaos P., Patentlakas G., Papi A. Vascular biomarkers in asthma and COPD // *Curr. Top. Med. Chem.*— 2016.— Vol. 16, N 14.— P. 1599—609.
- Gao J., Zhan B. The effects of Ang-1, IL-8 and TGF-beta1 on the pathogenesis of COPD // *Mol. Med. Rep.*— 2012.— Vol. 6, N 5.— P. 1155—1159.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available at: <http://goldcopd.org>.
- Goldenberg N.M., Kuebler W.M. Endothelial cell regulation of pulmonary vascular tone, inflammation, and coagulation // *Compr. Physiol.*— 2015.— Vol. 5, N 2.— P. 531—559.

34. Green C.E., Turner A.M. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Respir. Res.* — 2017. — Vol. 18. — P. 20. — Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5241996/>.
35. Groth A., Vrugt B., Brock M. et al. Inflammatory cytokines in pulmonary hypertension // *Respir. Res.* — 2014. — Vol. 15, N 1. — P. 47. — Available at: <http://doi.org/10.1186/1465-9921-15-47>.
36. Lee S.H., Kim C.H., Yang K.S. et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor and hypoxia inducible factor-1alpha in lung tissue of patients with chronic bronchitis // *Clin. Biochem.* — 2014. — Vol. 47, N 7—8. — P. 552—559.
37. Lopez-Campos J.L., Arellano E., Calero C. et al. Determination of inflammatory biomarkers in patients with COPD: a comparison of different assays // *BMC Med. Res. Methodol.* — 2012. — N 12. — P. 40.
38. Matvienko Yu.O. Biomarkers and their role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // *Астма та алергія.* — 2016. — N 3. — P. 27—33.
39. Miniati M., Monti S., Boai M. et al. Prognostic value of C-reactive protein in chronic obstructive pulmonary disease // *Intern. Emerg. Med.* — 2011. — N 6. — P. 423—430.
40. Nikolakopoulou S., Hillas G., Perrea D. et al. Serum angiopoietin-2 and CRP levels during COPD exacerbations // *COPD.* — 2014. — Vol. 11, N 1. — P. 46—51.
41. Oelsner E.C., Pottinger T.D., Burkart K.M. et al. Adhesion molecules, endothelin-1 and lung function in seven population-based cohorts // *Biomarkers.* — 2013. — Vol. 18, N 3. — P. 196—203.
42. Polosa R., Malerba M., Cacciola R.R. et al. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients // *Intern. Emerg. Med.* — 2013. — Vol. 8, N 7. — P. 567—574.
43. Rennard S.I. Inflammation in COPD: a link to systemic comorbidities // *European Respiratory Review.* — 2007. — Vol. 16. — P. 91—97.
44. Rodriguez-Miguelez P., Seigler N., Bass L. et al. Assessments of endothelial function and arterial stiffness are reproducible in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2015. — Vol. 10. — P. 1977—1986.
45. Sabit R., Thomas P., Shale D.J. et al. The effect of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD // *Chest.* — 2010. — Vol. 138. — P. 47—51.
46. Takahashi T., Kobayashi S., Fujino N. et al. Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: a potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility // *Thorax.* — 2012. — Vol. 67, N 12. — P. 1067—1074.
47. Thannickal V.J., Toews G.B., White E.S. et al. Mechanisms of pulmonary fibrosis // *Annu. Rev. Med.* — 2010. — Vol. 55. — P. 395—417.
48. Wells J.M., Washko G.R., Han M.K. et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbation of COPD // *N. Eng. J. Med.* — 2012. — Vol. 367, N 10. — P. 913—921.
49. Zanini F., Cherubino F., Pignatti P., Spanevello A. Angiogenesis and bronchial vascular remodeling in asthma and COPD // *Shortness of Breath.* — 2013. — Vol. 2, N 4. — P. 1151—1156.
50. Zhang Y., Bunjhoo H., Xiong W. et al. Association between C-reactive protein concentration and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // *J. Int. Med. Res.* — 2012. — Vol. 40, N 5. — P. 1629—1635.

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 II

В первой части статьи сформулирована актуальность проблемы, подчеркнута роль сосудистого эндотелия в регуляции деятельности организма и наведены некоторые причины его нарушений, в частности рассмотрено значение табакокурения как основного повреждающего фактора эндотелия при хроническом обструктивном заболевании легких (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 развитием коморбидной сердечно-сосудистой патологии и негативно влияют на течение основного заболевания.

Во второй части 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, повышенный уровень которого отмечается даже в период ремиссии уже при легком и средне-тяжелом течении ХОЗЛ, что определяет необходимость назначения длительной терапии, в том числе с целью профилактики кардиоваскулярного риска (острых сердечно-сосудистых событий); рассмотрена роль дисбаланса цитокиновых молекул адгезии в развитии и поддержании ЭД.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, эндотелиальная дисфункция, системный воспалительный процесс, С-реактивный протеин, цитокины, молекулы адгезии.

O.I. Lemko, N.V. Vantuykh

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

Endothelial dysfunction and its role in the patogenesis
of chronic obstructive pulmonary disease.

Chapter II

The Ist chapter of the article introduces the relevance of the formulated problem; describes the role of vascular endothelium in the organism's regulation and some causes of its disturbances. Inparticular, the significance of tobacco smoking as a major factor damaging the endothelium at chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is discussed. The role of lipids peroxidation intensifying with the consequent development of oxidative and nitrosative stresses in conditions of hypoxia is analyzed, that process leads to the vascular wall remodeling and secondary chronic vasoconstriction. The high prevalence of insulin resistance and metabolic disorders, wich are accompanied by comorbid cardiovascular diseases and affect the clinical picture of the dominating disease, is found.

The II chapter of the article presents summarized data about correlation of low longterm systemic inflammatory process and endothelial dysfunction (ED) in patients with COPD; the importance of assessing C-reactive protein, as the most significant marker of systemic inflammationis, is emphasized. Its elevated level is observed even in the period of remission even at mild and moderate severity of COPD, determining the necessity of longterm treatment administration, in particular for the prevention of cardiovascular risk (acute cardiovascular events); the role of cytokines' imbalance and adhesion molecules in the development and maintenance of ED is discussed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, endothelial disfunction, systemic inflammatory process, C-reactive protein, cytokines, adhesion molecules.