

ТЕРАПІЯ

УДК [616.24-007.272-036.12+616.12-008.331.1]-018.74-008.6-07:57.083.3

*О.В. Истомина**Харьковский национальный медицинский университет***ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ
В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Рассмотрены причины, приводящие к возникновению хронического обструктивного заболевания легких и его сочетания с гипертонической болезнью: неблагоприятная экологическая обстановка, курение, профессиональные вредности, возраст, пол и др. Показана роль дисфункции эндотелия в развитии хронического обструктивного заболевания легких и его сочетания с гипертонической болезнью. Изучены маркеры ее развития, что позволит расширить возможности ранней диагностики изучаемой патологии у данной категории больных.

Ключевые слова: *эндотелиальная дисфункция, хроническое обструктивное заболевание легких, гипертоническая болезнь.*

В последние годы отмечается рост числа заболеваний бронхолегочной системы, среди которых особое место занимает хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ). В структуре неинфекционных заболеваний оно занимает одно из ведущих мест наряду с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями и диабетом. На эти четыре группы болезней приходится примерно 82 % всех случаев смерти от неинфекционных заболеваний. Ежегодно от заболеваний сердечно-сосудистой системы умирает 17,5 миллиона человек, от респираторных болезней – 4 миллиона [1]. Согласно данным GOLD пересмотра 2014 г., ХОЗЛ рассматривается как заболевание, которое можно предотвратить и лечить. Оно характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов [2].

ХОЗЛ, которое можно рассматривать как заболевание второй половины жизни, часто сочетается с другой соматической патологией, приобретенной к этому возрасту, в частности с гипертонической болезнью (ГБ). Распространенность эссенциальной артериальной гипертензии находится в диапазоне 30–45 % общей популяции, с резким возрастанием по мере старения человека. По определению Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) ГБ устанавливается при стойком повышении значения САД > 140 мм рт. ст. и/или ДАД > 90 мм рт. ст. [3]. Коморбидный фон пациентов с ХОЗЛ отягощен отнюдь не меньше соматического статуса так называемых «сосудистых» больных, при этом очевидно, что ХОЗЛ в свою очередь по ряду клинических и лабораторных показателей усугубляет клиническое течение абсолютного большинства известных сегодня заболеваний [4]. Нередко при ХОЗЛ встречаются такие

сопутствующие заболевания, как кардиоваскулярная патология, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, остеопороз, депрессия, диабет, дислипидемия [5], однако их частота различна, по данным различных исследований. Так, в исследовании van Manen с соавторами представлены результаты о том, что 50 % из 1145 пациентов с ХОЗЛ имеют 1 или 2 сопутствующие патологии, 15,8 % имели от 3 до 4 сопутствующих заболеваний, а 6,8 % – 5 сопутствующих заболеваний или больше [6]. Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе и ГБ, атеросклероз коронарных артерий, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, инсульт, являются самыми распространенными из сопутствующих заболеваний при ХОЗЛ. В целом у пациентов с ХОЗЛ риск сердечно-сосудистых заболеваний возрастает в 2–3 раза [7]. Распространенность ГБ у больных ХОЗЛ составляет до 40 % [8].

Одним из общих предрасполагающих факторов возникновения как ХОЗЛ, так и сердечно-сосудистых заболеваний является курение. У курящих пациентов при ХОЗЛ выше частота респираторных симптомов и годовое снижение $ОФВ_1$. У курящих пациентов с ГБ длительность повышения артериального давления и его величина больше, чем у некурящих. Возраст начала курения, количество пачка/лет и текущий статус курения существенно влияют на прогноз пациентов как с ХОЗЛ, так и с артериальной гипертензией. Это объясняется наличием взаимосвязи между курением и возникновением системной воспалительной реакции, дислипидемии, вызывающих сосудистое воспаление эндотелия, развитие окислительного стресса, активацию симпатической нервной системы и повышение коагуляционного потенциала плазмы крови, что в конечном итоге приводит к развитию и прогрессированию ХОЗЛ в сочетании с ГБ [9–12]. Основной причиной систематизации воспаления у данной категории больных является барьерная несостоятельность очага воспаления, появляющаяся в результате многолетнего триггерного воздействия на бронхи и легкие экзогенных повреждающих агентов и в частности табачного дыма. Системная воспалительная реакция невозможна без вовлечения внутрисосудистых нейтрофилов, системы гемостаза

и комплемента, а также стромальных клеток периваскулярной соединительной ткани, которые приводят к отсроченному развитию во внутренних органах склеротических изменений, метаболических нарушений и снижению их функциональных резервов [4]. Потенцированный сигаретным дымом оксидативный стресс запускает воспалительный процесс в бронхиальном дереве, что приводит к массивному выбросу провоспалительных медиаторов и инактивации антипротеаз. Активированные нейтрофилы инфильтрируют субэпителиальную область бронхиол с последующей фрагментацией эластина и развитием перибронхиальной воспалительной реакции. Деградация эластина не только лежит в основе формирования эмфиземы легких, но и способствует модификации интимо-медиального сегмента артерий, облегчая возникновение и прогрессирование атеросклероза [13]. С системным воспалением тесно связана эндотелиальная дисфункция. Под понятием эндотелиальной дисфункции подразумевается дисбаланс между релаксирующими и констрикторными факторами, анти- и прокоагулянтными медиаторами, факторами роста и их ингибиторами [14]. Нарушение функции эндотелия лежит в основе нарушения механических свойств артерий, что нарушает гемодинамику и может стать причиной кардиоваскулярной патологии, также выступает в качестве первых проявлений сосудистой патологии при ХОЗЛ, усугубляя раннюю нарастающую дыхательную недостаточность, гипоксию и гипоксемию [15]. На данном фоне отмечается увеличение уровня эндотелина-1 (ЭТ-1), который синтезируется в бронхиальном эпителии, эндотелии и альвеолярных макрофагах, что способствует прогрессированию эндотелиальной дисфункции и образованию супероксида с ухудшением эндотелийзависимой вазодилатации в венах. Помимо всего прочего, путем повышения адгезии тромбоцитов он может приводить к микротромбозам. Также путем индукции активных форм кислорода ЭТ-1 может увеличивать оксидативный стресс. Определение ЭТ-1 может служить прогностическим критерием для выявления риска ГБ при ХОЗЛ [15, 16].

На данном фоне индуцируется ангиогенез посредством повышающей регуляции фак-

торов, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). При достаточной концентрации кислорода HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α) быстро разрушается, однако в условиях гипоксии происходит стабилизация и объединение HIF-1 α и HIF-1 β , которые в свою очередь связываются со специфическим и чувствительным к гипоксии геном VEGF, что и повышает его экспрессию [17, 18]. Кроме того, было высказано предположение, что VEGF принимает участие в формировании эмфиземы через механизмы апоптоза. Экспериментальными исследованиями показано, что эндотелиальные клетки микрососудов легких (в том числе клеток капилляров перегородок альвеол) являются особенно уязвимыми и зависимыми от VEGF. Их апоптоз приводит к потере капилляров и может рассматриваться центральным механизмом у пациентов с эмфиземой [19].

На данный момент активно изучается роль оксида азота (NO) в развитии коморбидной патологии. Он играет ключевую роль в вазодилатации, снижении агрегации тромбоцитов, регулирует клеточный состав в стенке сосуда путем ингибирования активности факторов роста, реакции иммунной системы, регуляции тонуса гладких мышц и т. д. [20]. Высвобождается оксид азота из клеток вследствие активации множества рецепторов и сдвига потока крови [21]. Катализируют реакцию его высвобождения ферменты NO-синтазы, существующие в трех изоформах: pNOS (нейрональной), iNOS (индуцибель-

ной) и eNOS (эндотелиальной) [22], с последующим образованием стабильных метаболитов оксида азота, таких как нитраты (NO₃⁻), нитриты (NO₂⁻), S-нитрозотиолы, 3-нитротирозин. Две изоформы (eNOS и pNOS) находятся в клетках постоянно и синтезируют небольшое количество NO в ответ на стимуляцию рецепторов. Индуцибельная форма (iNOS) появляется во многих тканях только при экспрессии гена под воздействием стресс-факторов, в том числе оксидантов и физических нагрузок [23]. Развитие окислительного стресса при ХОЗЛ сочетается с усилением продукции NO в результате активации iNOS. Избыточное накопление NO в результате экспрессии iNOS через активацию сосудистой проницаемости может оказывать опосредованное констрикторное воздействие и вызывать воспалительный отек в результате накопления активных форм кислорода и увеличения продукции провоспалительных простагландинов [24].

Таким образом, дисфункцию эндотелия можно рассматривать как общий фактор в развитии и прогрессировании как ХОЗЛ, так и ГБ. Ее изучение у больных ХОЗЛ в сочетании с ГБ расширит наши представления об особенностях клиники данной патологии, позволит выявить маркеры развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции и на этой основе разработать алгоритм прогнозирования ее течения у конкретного больного, что в конечном итоге улучшит качество жизни пациентов, повысит медицинскую и экономическую эффективность их лечения.

Список литературы

1. World Health Organization. Fact sheet № 355. – 2015. – January. – Режим доступа : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>.
2. Global initiative for chronic obstructive lung disease (updated 2014). – Nov. 19.
3. 2013 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension // J. of Hypertension. – 2013. – V. 31 (7). – P. 1281–1357.
4. Вёрткин А. Л. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта / А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, О. М. Губжокова // Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 34–40.
5. Analysis of comorbid factors that increase the COPD assessment test scores / Masaki Miyazaki, Hidetoshi Nakamura, Shotaro Chubachi [et al.] // Respiratory Research. – 2014. – № 15. – P. 13–21.
6. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40 / J. G. van Manen, P. J. Bindels, C. J. Jzermans [et al.] // J. Clin. Epidemiol. – 2001. – № 54. – P. 287–293.
7. Finkelstein J. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity / J. Finkelstein, E. Cha, S. M. Scharf // Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis. – 2009. – № 4. – P. 337–349.

8. *Franssen Frits M. E.* Comorbidities in patients with COPD and pulmonary rehabilitation: do they matter? / Frits M. E. Franssen, Carolyn L. Rochester // *Eur. Respir. Rev.* – 2014. – V. 23, № 131. – P. 131–141.
9. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Российского респираторного общества) / И. Е. Чазова, А. Г. Чучалин, К. А. Зыков [и др.] // *Системные гипертензии.* – 2013. – Т. 10, № 1. – С. 5–34.
10. *Hunninghake Donald B.* Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease / Donald B. Hunninghake // *Proceedings of the American Thoracic Society. Symposium: Chronic obstructive pulmonary disease: a disorder of the cardiovascular and respiratory system.* – 2005. – V. 2. – P. 44–49.
11. *Van Eeden S. F.* The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking / S. F. van Eeden, J. C. Hogg // *Eur. Respir. J.* – 2000. – V. 15, issue 5. – P. 915–921.
12. *Asthma and COPD* / [Peter J. Barnes, Jeffery Drazen, Stephen I. Rennard, Neil C. Thomson]. – Elsevier Ltd., 2009. – [2nd ed.]. – P. 570–571.
13. *Давидовская Е. И.* Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких / Е. И. Давидовская // *Медицинская панорама : научно-практический журнал для врачей и деловых кругов медицины.* – 2009. – № 9. – С. 75–77.
14. *Кароли Н. А.* Роль эндотелия в развитии легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным заболеванием легких / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // *Клиническая медицина.* – 2004. – № 8. – С. 8–14.
15. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких / М. Г. Мамаева, И. В. Демко, Я. И. Вериги [и др.] // *Сибирское медицинское образование.* – 2014. – № 1. – С. 12–18.
16. *Bohm F.* The importance of endothelin-1 for vascular dysfunction in cardiovascular disease / F. Bohm, J. Pernow // *Cardiovascular Research.* – 2007. – V. 76, issue 1. – P. 8–18.
17. *Ziello Jennifer E.* Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia / Jennifer E. Ziello, Ion S. Jovin, Yan Huanga // *Yale J. Biol. Med.* – 2007. – V. 80, issue 2. – P. 51–60.
18. *Мангилёва Т. А.* Система сосудистого эндотелиального фактора роста и артериальная гипертензия / Т. А. Мангилёва // *Серце і судини.* – 2012. – № 4. – С. 107–115.
19. *Siafakas Nikolaos M.* Role of angiogenesis and vascular remodeling in chronic obstructive pulmonary disease / Nikolaos M. Siafakas, Katerina M. Antoniou, Eleni G. Tzortzaki // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2007. – V. 2, issue 4. – P. 453–462.
20. *Richard O. Cannon III.* Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium / Richard O. Cannon III // *Clinical Chemistry.* – 1998. – V. 44, № 8. – P. 1809–1819.
21. *Haller H.* Endothelial function. General considerations / H. Haller // *Drugs.* – 1997. – V. 53, suppl. 1. – P. 1–10.
22. *Kazuhiro S.* Expression and regulation of endothelial nitric oxide synthase / Sase Kazuhiro, Michel Thomas // *Trends in cardiovascular medicine.* – 1997. – V. 7, issue 1. – P. 28–37.
23. *Alderton W. K.* Nitric oxide synthase: structure, function and inhibition / W. K. Alderton, C. E. Cooper, R. G. Knowles // *Biochem. J.* – 2001. – V. 357. – P. 593–615.
24. Изменение метаболизма оксида азота при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хронической ишемией головного мозга / С. К. Соодаева, И. А. Климанов, Т. В. Ли [и др.] // *Пульмонология.* – 2012. – № 1. – С. 31–34.

О.В. Істоміна

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Розглянуто причини, що призводять до виникнення хронічного обструктивного захворювання легень та його поєднання з гіпертонічною хворобою: несприятлива екологічна обстановка, паління, професійні шкідливості, вік, стать та ін. Показано роль дисфункції ендотелію у розвитку хронічного

обструктивного захворювання легень та його поєднання з гіпертонічною хворобою. Вивчено маркери її розвитку, що дозволить розширити можливості ранньої діагностики досліджуваної патології у даній категорії хворих.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба.

O. V. Istomina

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COMBINATION WITH HYPERTENSION (REVIEW)

Reasons which lead to chronic obstructive pulmonary disease, as well as its combination with hypertension: unfavorable environmental conditions, smoking, occupational hazards, age, sex, etc., are being discussed. Moreover, the role of endothelial dysfunction in the development of chronic obstructive pulmonary disease and its combination with hypertension has been showed. The markers of its development have been studied. It will enhance the possibility of early diagnosis of the studied pathologies in these patients.

Key words: *endothelial dysfunction, chronic obstructive pulmonary disease, hypertension.*

Поступила 28.01.15