

DOI: 10.26693/jmbs05.03.215

УДК 616.24-007.271-036.1:616.131-008.331.1-02:611.018.74:616.1-008-076

Ніколаєва К. Л.

МАРКЕРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЛЕГЕНЕВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ФОНІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти
Міністерства охорони здоров'я України»

ekaterina-mileiko@ukr.net

Хронічне обструктивне захворювання легенів значно впливає на якість життя, істотно обмежуючи фізичні можливості страждаючих ним людей. Поширеність хронічного обструктивного захворювання легень у всьому світі становить близько 7,6%, і є однією з головних причин захворюваності та смертності в сучасному суспільстві. Актуальною медико-соціальною проблемою сучасності є розвиток легеневої гіпертензії у пацієнтів які мають хронічне обструктивне захворювання легень.

За сучасними уявленнями ендотеліальна дисфункція легеневих судин є важливою ланкою патогенезу легеневої гіпертензії, що призводить до збільшення продукції активних судинних медіаторів, таких як ендотелін-1. Підвищена продукція ендотеліну-1 з одного боку та зниження рівня оксиду азоту з іншого приводить до порушення вазоактивної властивості легеневих судин та їх вазоконстрикції.

Мета дослідження – визначити рівні маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів.

Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 170 хворих у віці від 40 до 65 років з хронічним обструктивним захворюванням легень, з яких 123 мали легеневу гіпертензію та 47 осіб були без неї.

Медіана рівня ендотеліну-1 у хворих з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень склала 3,17 [2,19; 4,14] фмоль/мл і була достовірно вищою як проти 1,78 [1,25; 2,18] фмоль/мл у групі хворих на хронічне обструктивне захворювання легень без легеневої гіпертензії ($p < 0,05$), так і високодостовірно перевищувала в 10,2 разів рівень 0,31 [0,19; 0,36] фмоль/мл в групі здорових осіб ($p < 0,05$). Сума метаболітів оксидів азоту ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) була достовірно нижча на 15,8% у хворих легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень – 19,00 [17,00; 21,00] мкмоль/л проти 22,00 [21,00; 23,00] мкмоль/л в групі хворих хронічним

обструктивним захворюванням легень без легеневої гіпертензії, ($p < 0,05$) і високодостовірно нижче на 37% у порівнянні з групою здорових, де рівень цього показника склав 26,00 [25,00; 28,00] мкмоль/л, ($p < 0,05$). Рівень ендотеліну-1 був достовірно вище у підгрупі III стадії хронічного обструктивного захворювання легень – 3,57 [2,56; 4,39] фмоль/мл проти 2,08 [1,50; 2,83] фмоль/мл у підгрупі II стадії, ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз виявив достовірні взаємозв'язки між наступними показниками: тривалістю хронічного обструктивного захворювання легень і NO_3 ($R = -0,29$, $p = 0,001$); тривалістю хронічного обструктивного захворювання легень і $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ($R = -0,26$, $p = 0,003$); систолічного тиску легеневої артерії і ендотелін-1 ($R = +0,70$, $p = 0,001$); систолічного тиску легеневої артерії і NO_2 ($R = -0,59$, $p = 0,001$); систолічного тиску легеневої артерії і $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ($R = -0,50$, $p = 0,001$).

Ключові слова: маркери ендотеліальної дисфункції, легенева гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легенів, середній тиск в легеневій артерії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» «Обґрунтування впливу прозапальних факторів, оксидативного стресу та ендотеліальної функції на прогресування легеневої гіпертензії в фазі загострення хронічного обструктивного захворювання легенів та підходи до медикаментозної корекції», № держ. реєстрації 0115U001798. У рамках зазначеної теми автором проведено визначення маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів.

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) значно впливає на якість життя, істотно обмежуючи фізичні можливості страждаючих ним людей. Поширеність ХОЗЛ у всьому світі

становить близько 7,6%, і є однією з головних причин захворюваності та смертності в сучасному суспільстві. Рівень смертності істотно збільшується з віком після 45 років, за даними ВООЗ це четверта причина смерті у світі, при цьому 5,6% всіх смертей обумовлене саме ХОЗЛ. На думку експертів GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), смертність від ХОЗЛ до 2030 переміститься на третє місце серед усіх причин смерті [1, 2].

Актуальною медико-соціальною проблемою сучасності є розвиток легеневої гіпертензії (ЛГ) у пацієнтів які мають ХОЗЛ. В Україні даних про поширеність і смертність від ЛГ та її різних форм немає, що пов'язано з відсутністю єдиного методично-консультативного центру та реєстру цих пацієнтів [3, 4].

У ряді досліджень, як клінічних, так і на тваринних моделях легеневої гіпертензії передбачається важлива роль ендотеліальної системи в патогенезі легеневої гіпертензії. Було визначено, що ендотелін-1 (Ен-1) сприяє розвитку дисфункції ендотелію і асоціюється з ЛГ [5].

За сучасними уявленнями саме ендотеліальна дисфункція легеневих судин є важливою ланкою патогенезу ЛГ, що призводить до збільшення продукції активних судинних медіаторів, таких як ендотелін-1, який має судинозвужувальний ефект. Вона може розвиватися, як за спадковими механізмами, так і під впливом чинників зовнішнього середовища, що можуть змінювати баланс судинозвужувальних та вазодилатуючих медіаторів. Підвищена продукція Ен-1 з одного боку та зниження рівня оксиду азоту (NO) з іншого приводить до порушення вазоактивної властивості легеневих судин та їх вазоконстрикції [6].

Основою сучасного уявлення про патогенез ЛГ є теорія про вирішальне значення дисфункції ендотелію з дисбалансом вазоконстрикторних і вазодилатуючих факторів, що призводить до порушень легеневої мікроциркуляції. Визначення біомаркерів ендотеліальної дисфункції може бути корисним напрямком виявлення пацієнтів, що мають ЛГ навіть при помірних порушеннях вентиляції легенів, що визначило мету даного дослідження.

Мета дослідження – визначити рівні маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів.

Матеріал та методи дослідження. Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 170 хворих у віці від 40 до 65 років з ХОЗЛ, з яких 123 мали ЛГ та 47 осіб були без ЛГ. У період 2015-2018 років проводили обстеження пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні Комунальної уста-

нови «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради. Практичну здорову 31 особу обстежили в амбулаторних умовах.

Після підписання «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні» досліджуваним були проведені загальноклінічні, інструментальні та лабораторні обстеження з метою верифікації діагнозу та визначення супутньої патології. Методи дослідження були обрані згідно наказів МОЗ України № 555 від 27.06.13 року та № 614 від 21.06.2016 року з урахуванням рекомендацій GOLD (2016).

Критеріями включення у дослідження були: пацієнти чоловічої і жіночої статі від 40 до 65 років; відома тривалість ХОЗЛ більше 1 року; інформована згода пацієнта для участі у дослідженні.

Критеріями виключення із дослідження були: клінічно значуща коморбідна патологія; наявність декомпенсованого цукрового діабету; наявність інфаркту міокарда в анамнезі; хронічна серцева недостатність ІІБ ІІІ стадії; онкологічні захворювання; наявність протипоказань щодо призначення препаратів та їх компонентів; наркоманія, алкогольна залежність, наявність психічних розладів; відмова хворого від участі в дослідженні.

Усім хворим виконували загальноклінічні, інструментальні та лабораторні обстеження за алгоритмом даного дослідження. Діагноз ХОЗЛ верифікували згідно з наказом № 555 МОЗ України від 27.07.2013 р., з урахуванням рекомендацій GOLD (Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, updated 2016). Легеневу гіпертензію визначали за підставі наказу № 614 МОЗ України від 21.06.2016 р. На групи пацієнтів розподіляли після встановлення відповідності їх щодо критеріїв включення / виключення дослідження залежно від наявності легеневої гіпертензії:

- у першу групу увійшли 123 хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ (медіана віку склала 59,0 [51,0 ; 65,0] років);
- другу - 47 пацієнтів з ХОЗЛ без ЛГ (медіана віку склала 58,0 [50,0 ; 65,0] років);
- третю групу склала 31 практично здорова особа (медіана віку склала 56,0 [54,0 ; 58,0] років).

Характеристика хворих залучених у дослідження. У групі хворих на ЛГ на фоні ХОЗЛ 24 (19,%) хворих мали ІІ стадію захворювання і 99 (80,5%) - ІІІ стадію, у групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ було 11 (23,4%) осіб мали ІІ стадію і 36 (76,6%) - ІІІ стадію. Групи хворих були зіставні за стадією ХОЗЛ (p >0,05).

У групі ЛГ на фоні ХОЗЛ медіана середнього тиску в легеневій артерії склала (СТЛА) 31,00 [29,00 ; 42,00] мм рт. ст. 3 І ступенем ЛГ було

84 (68,3%) пацієнта і 39 (31,7%) хворих мали II ступінь ЛГ.

Визначення ендотеліну-1. Кількісний вміст ендотеліну-1 визначали імуноферментним методом із використанням набору реактивів «Endothelin-1 ELISA kit» (Biomedica, Австрія) згідно з доданою інструкцією. Оцінку оптичної щільності проводили спектрофотометричним методом при довжині хвилі $\lambda = 540$ нм. Величину екстенції визначається за допомогою планшетного напівавтоматичного аналізатора «SUNRISE TS» (Австрія). Вміст ендотеліну-1 у плазмі крові виражали у фмоль/мл.

Визначення кінцевих стабільних метаболітів оксиду азоту. Проводили за методом, що базується на відновленні нітратів до нітритів з визначенням останніх за реакцією з реактивом Гриса. Вимірювали оптичну щільність на спектрофотометрі СФ-46 (ФЕК) при довжині хвилі $\lambda = 540$ нм. Розрахунок кількості нітритів здійснювали за калібрувальним графіком, що будували за нітритом азоту. При дослідженні отримували три результати: вміст нітрит-іонів (NO_2) (мкмоль/л), вміст нітрат-іонів (NO_3) (мкмоль/л) та загальний вміст нітрит та нітрат-іонів ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) (мкмоль/л).

Статистична обробка отриманих результатів. Проводили визначення розподілу даних використанням критерію Шапіро-Уїлка, далі використовували метод описової статистики з розрахунком медіани та міжквартильного розмаху $Me [25; 75]$, вказували обсяг аналізованої групи (n). Порівняння двох груп з параметричним розподілом проводили за допомогою критерія Стюдента (t-тест): непарний – для порівняння незалежних вибірок і парний – при вивченні динаміки показників у середині груп. При розподілі, відмінному від нормального, аналізували за допомогою непараметричних тестів: при порівнянні двох незалежних вибірок – метод Манна-Уїтні (U-тест), а при оцінці динамічних змін усередині груп – метод Вілкоксона (W-тест). За рівень статистичної значущості (p) приймали рекомендований для медико-біологічних досліджень нижче 0,05.

Визначення взаємозв'язків між кількісними показниками проводили за допомогою кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції, сили і спрямованість зв'язків. При параметричному розподілі даних застосовували метод Пірсона (r), а при розподілі, відмінному від нормального - непараметричний метод Спірмена (R).

Результати дослідження та їх обговорення. Оцінювали рівні маркери ендотеліальної функції в обстежених осіб. Результати представлені в таблиці 1.

Медіана рівня Ендотеліну-1 у хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ склала 3,17 [2,19; 4,14] фмоль/мл і була дос-

Таблиця 1 – Маркери ендотеліальної функції в обстежених осіб ($Me [25; 75]$, $n = 201$)

Показник, одиниця вимірювання	ЛГ на фоні ХОЗЛ (n = 123)	ХОЗЛ без ЛГ (n = 47)	Здорові особи (n = 31)
	1	2	3
Ен-1, фмоль/мл	3,17 [2,19 ; 4,14]	1,78 [1,25 ; 2,18]	0,31 [0,19 ; 0,36]
p-рівень	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$
NO_2 , мкмоль/л	7,00 [5,00 ; 8,00]	8,00 [8,00 ; 9,00]	10,00 [9,00 ; 11,00]
p-рівень	$p_{1-2} = < 0,001$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} = < 0,001$
NO_3 , мкмоль/л	12,00 [11,00 ; 14,00]	14,00 [12,00 ; 14,00]	16,00 [14,00 ; 17,00]
p-рівень	$p_{1-2} = 0,007$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$
$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, мкмоль/л	19,00 [17,00 ; 21,00]	22,00 [21,00 ; 23,00]	26,00 [25,00 ; 28,00]
p-рівень	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} = < 0,001$

товірно вищою як проти 1,78 [1,25; 2,18] фмоль/мл у групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ ($p < 0,05$), так і високодостовірно перевищувала в 10,2 раза рівень 0,31 [0,19; 0,36] фмоль/мл в групі здорових осіб ($p < 0,05$). Рівень 1,78 [1,25; 2,18] фмоль/мл в групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ був у 5,7 раза вище, ніж в групі здорових осіб ($p < 0,05$).

Показник рівня NO_2 у групі хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ склав 7,00 [5,00; 8,00] мкмоль/л і був достовірно нижчий як проти 8,00 [8,00; 9,00] мкмоль/л в групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ ($p < 0,05$), так і у порівнянні зі здоровими особами, де рівень NO_2 склав 10,00 [9,00; 11,00] мкмоль/л, ($p < 0,05$). Достовірно рівень NO_2 був на 14,3% нижче у групі ЛГ на фоні ХОЗЛ проти значення 8,00 [8,00 ; 9,00] мкмоль/л групи ХОЗЛ без ЛГ.

Такий показник як NO_3 в групах хворих ХОЗЛ з ЛГ, і без неї склав 12,00 [11,00; 14,00] мкмоль/л і 14,00 [12,00 ; 14,00] мкмоль/л відповідно та був достовірно нижче проти рівня 16,00 [14,00; 17,00] мкмоль/л здорових осіб, ($p < 0,05$). Достовірна різниця рівня NO_3 у хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ була нижче на 16,7% у порівнянні зі значенням у хворих на ХОЗЛ без ЛГ ($p < 0,05$).

Сума метаболітів оксиду азоту ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) була достовірно нижча на 15,8% у хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ – 19,00 [17,00; 21,00] мкмоль/л проти 22,00 [21,00; 23,00] мкмоль/л в групі хворих ХОЗЛ без ЛГ, ($p < 0,05$). Високодостовірно нижче на 37% рівень цього показника був у підгрупі ЛГ на фоні ХОЗЛ у порівнянні з групою здорових, де рівень був 26,00 [25,00; 28,00] мкмоль/л, ($p < 0,05$). В групі хворих ХОЗЛ без ЛГ $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ склав 22,00 [21,00; 23,00] мкмоль/л і достовірно був нижче на 18,2% проти групи здорових осіб, ($p < 0,05$).

У групі ЛГ на фоні ХОЗЛ визначали маркери ендотеліальної функції у залежності від тривалості і стадії ХОЗЛ та ступеня ЛГ. Отримані результати подані у **таблиці 2**.

Не було виявлено достовірної різниці в рівнях ендотеліну-1 між підгрупами хворих тривалістю ХОЗЛ ≤ 12 років та підгрупою > 12 років, ($p > 0,05$). Проведена статистична обробка не виявила достовірних відмінностей між рівнями NO_2 в залежності від тривалості ХОЗЛ ($p > 0,05$). Відзначалося достовірне зниження NO_3 у підгрупі пацієнтів тривалістю ХОЗЛ > 12 років у порівнянні з підгрупою ≤ 12 років 12,00 [10,00; 13,00] мкмоль/л проти 13,00 [12,00; 14,00] мкмоль/л відповідно, ($p < 0,05$). Сума показників $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ була достовірно менше у підгрупі тривалості ХОЗЛ > 12 років 18,00 [16,00; 20,00] мкмоль/л проти рівня 20,00 [18,00; 21,00] мкмоль/л підгрупи ≤ 12 років, ($p < 0,05$).

Рівень ендотеліну-1 був достовірно більше при III стадії ХОЗЛ 3,57 [2,56; 4,39] фмоль/мл проти значення 2,08 [1,50; 2,83] фмоль/мл у хворих II стадії, ($p < 0,05$). Значення показника NO_2 було достовірно нижче у пацієнтів з III стадією ХОЗЛ на 33,3% у порівнянні з рівнем 8,00 [7,00; 9,00] мкмоль/л у підгрупі II стадії ХОЗЛ, ($p < 0,05$). Рівень NO_3 достовірно був більше у хворих II стадії ХОЗЛ на 8,3% у порівнянні з підгрупою III стадії ХОЗЛ і склав - 13,00 [12,00; 14,00] мкмоль/л проти 12,00 [10,00 ; 14,00] мкмоль/л відповідно, ($p < 0,05$). Сума метаболітів $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ була достовірно менша у підгрупі II стадії ХОЗЛ 19,00 [16,00; 20,00] мкмоль/л проти 21,00 [20,00; 22,00] мкмоль/л підгрупи II стадії, ($p < 0,05$).

Достовірно значення Ен-1 3,95 [3,38; 5,61] фмоль/мл у хворих з 2 ступенем ЛГ було більше ніж 2,57 [1,7 ; 3,62] фмоль/мл у підгрупі хворих хто мав 1 ступінь ($p < 0,05$). У підгрупі хворих 1 ступеня легеневої гіпертензії рівень NO_2 склав - 7,00 [6,00 ;

9,00] мкмоль/л і достовірно був більше на 40% проти рівня 5,00 [3,00 ; 7,00] мкмоль/л у підгрупі хворих 2 ступеня ЛГ ($p < 0,05$). Рівень показника NO_3 був порівняним між підгрупами в залежності від ступеня ЛГ ($p > 0,05$). У підгрупі 1 ступеня легеневої гіпертензії значення $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ склало 20,00 [17,00; 21,00] мкмоль/л і було достовірно вище проти 18,00 [14,00; 20,00] мкмоль/л у підгрупі 2 ступеня ЛГ, ($p < 0,05$).

Далі проводили кореляційний аналіз. Були визначені достовірні взаємозв'язки між наступними показниками: тривалістю ХОЗЛ і NO_3 ($R = - 0,29$, $p = 0,001$); тривалістю ХОЗЛ і $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ($R = -0,26$, $p = 0,003$); СТЛА і Ен-1 ($R = +0,70$, $p = 0,001$); СТЛА і NO_2 ($R = -0,59$, $p = 0,001$); СТЛА і $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ($R = -0,50$, $p = 0,001$).

Стан ендотеліальної функції у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні ХОЗЛ залишається не достатньою вивченою темою, яка представлена у невеликій кількості робіт. Отримані нами результати цілком вкладаються в теорію, що наявність етіологічних факторів розвитку ХОЗЛ сприяє змінам у ендотелії легеневих судин. Ці порушення можуть виникати в результаті різних механізмів, включаючи втрату легеневої судинної ємності внаслідок руйнування паренхіми, гіпоксичну вазоконстрикцію легеневих артерій та інші [7].

Іншим ключовим механізмом у патогенезі ЛГ є порушення синтезу або біодоступності оксиду азоту. Роль NO у регуляції судинного тону, він володіє вазодилатуючим і антипроліферативним ефектами. Збільшення концентрації ендотеліну призводить до зниження рівня оксиду азоту, що викликає стійке звуження легеневих судин [8].

У хворих ХОЗЛ при розвитку ЛГ відмічалось порушення вироблення NO, що веде до хронічної вазоконстрикції. Стійка вазоконстрикція, порушення

Таблиця 2 – Маркери ендотеліальної функції у залежності від тривалості і стадії ХОЗЛ та ступеня ЛГ (Ме [25 ; 75], n = 123)

Показник, одиниця вимірювання	Тривалість ХОЗЛ		Стадії ХОЗЛ		Ступінь ЛГ	
	≤ 12 , років (n = 65)	> 12 , років (n = 58)	II стадія (n = 24)	III стадія (n = 99)	1 ступінь (n = 84)	2 ступінь (n = 39)
Ен-1, фмоль/мл	3,14 [1,97 ; 4,08]	3,43 [2,50 ; 4,16]	2,08 [1,50 ; 2,83]	3,57 [2,56 ; 4,39]	2,57 [1,78 ; 3,62]	3,95 [3,38 ; 5,61]
p-рівень	p = 0,49		p < 0,001		p < 0,001	
NO_2 , мкмоль/л	7,00 [6,00 ; 8,00]	7,00 [5,00 ; 8,00]	8,00 [7,00 ; 9,00]	6,00 [5,00 ; 8,00]	7,00 [6,00 ; 9,00]	5,00 [3,00 ; 7,00]
p-рівень	p = 0,20		p < 0,001		p < 0,001	
NO_3 , мкмоль/л	13,00 [12,00 ; 14,00]	12,00 [10,00 ; 13,00]	13,00 [12,00 ; 14,00]	12,00 [10,00 ; 14,00]	12,00 [11,00 ; 14,00]	12,00 [10,00 ; 14,00]
p-рівень	p = 0,003		p = 0,01		p = 0,80	
$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$, мкмоль/л	20,00 [18,00 ; 21,00]	18,00 [16,00 ; 20,00]	21,00 [20,00 ; 22,00]	19,00 [16,00 ; 20,00]	20,00 [17,00 ; 21,00]	18,00 [14,00 ; 20,00]
p-рівень	p = 0,003		p < 0,001		p < 0,001	

балансу між вазодилатуючими і вазоконстрикторними речовинами, звуження просвітів, веде до потовщення легеневої артерії, що в свою чергу веде до стійкого підвищення тиску в легеневій артерії [9].

Підвищений тиск у легеневій артерії викликає стійкою вазоконстрикцією. Цей судинозвужувальний ефект посилюється за рахунок зниження судинорозширювальної здатності дистального відділу легеневої артерії [10].

Таким чином, зазначені зміни формуються внаслідок дисбалансу між вазоактивними медіаторами з вазодилатуючим і вазоконстрикторним ефектами, що, обумовлює дисфункцією ендотелію легеневої артерії. Ураження ендотелію можна розглядати як інтегративний концентратор, що запускає множинні патофізіологічні шляхи легеневої гіпертензії [11].

Як і при інших типах легеневої гіпертензії, ендотеліальна дисфункція легеневої артерії відіграє вирішальну роль в патогенезі ЛГ при ХОЗЛ. Це було показано, як у пацієнтів з термінальною стадією ХОЗЛ, так і у пацієнтів з легкою формою захворювання [12].

Порушення функції ендотелію пов'язане зі зміною збалансованого вивільненням вазоактивних речовин ендотеліального походження. Експресія ендотеліальної синтази оксиду азоту і простагліцикліносинтази значно знижується в легеневої артерії у хворих ХОЗЛ. Крім того, експресія судинного ендотеліального фактора росту підвищується в легеневої артерії хворих на ХОЗЛ [13].

Гіпоксія традиційно вважається основним патогенетичним механізмом ЛГ при ХОЗЛ. Проте її роль у даний час є дискусійною, оскільки легенева

ремоделювання судин і ендотеліальна дисфункція можуть спостерігатися у пацієнтів з легкою ХОЗЛ, які не мають гіпоксемії, і у курців з нормальною функцією легенів. Легенева гіпертензія при ХОЗЛ прогресує повільно з плином часу, і її тяжкість корелює зі ступенем обструкції повітряного потоку і порушенням легеневого газообміну [14, 15].

Таким чином, у хворих на ХОЗЛ порушуються ендотеліальна функція, яка погіршується при розвитку легеневої гіпертензії та характеризується супутнім зниженням рівня оксиду азоту і збільшенням концентрації ендотеліну-1 плазмі крові. Легенева гіпертензія, наростаюча в міру прогресування ХОЗЛ, має загальні механізми з кардіоваскулярними хворобами, що пояснює розвиток ендотеліальної дисфункції.

Висновки

1. У пацієнтів з ХОЗЛ виникає ендотеліальна дисфункція, що характеризується збільшенням концентрації ендотеліну-1 та зменшенням метаболітів оксиду азоту у плазмі крові.
2. При виникненні легеневої гіпертензії у хворих на ХОЗЛ відбувається подальше зростання рівня ендотеліну-1 у плазмі крові.
3. Збільшення ступеня легеневої гіпертензії збільшує рівень ендотеліну-1 та зменшує суму метаболітів оксиду азоту у плазмі крові.

Перспективи подальших досліджень. Ендотеліальна дисфункція сильно превалює у пацієнтів з ХОЗЛ, порушення судинної функції погіршує газообмін, а при поєднанні з ЛГ, може бути головним фактором виживання цих пацієнтів. Вже на ранніх стадіях ХОЗЛ ендотеліальна дисфункція вкладає свій внесок у патогенез ЛГ, а це відкриває потенційно новий підхід до лікування цих хворих.

References

1. Dury R. COPD and emotional distress: not always noticed and therefore untreated. *British journal of community nursing*. 2016; 21(3): 138-41.
2. Rodriguez-Roisin R, Rabe KF, Vestbo J, Vogelmeier C, Agustí A; all previous and current members of the Science Committee and the Board of Directors of GOLD (goldcopd.org/committees/). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 20th anniversary: a brief history of time. *European Respiratory Journal*. 2017; 50: 1-6.
3. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, et al. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology*. 2015; 20(5): 805-12.
4. Sirenko YuM, Zhyvylo IO, Radchenko HD. Stvorennia zahalnodержavnogo reiestru khvorykh iz lehenevoiu hipertenzieiu - vymoha suchasnosti? [Creating a national registry of patients with pulmonary hypertension - a requirement of our time?]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2016; 1: 41-6. [Ukrainian]
5. Prié S, Stewart DJ, Dupuis J. Endothelin A receptor blockade improves nitric oxide-mediated vasodilation in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circulation*. 1998; 97(21): 2169-74.
6. Dummer A, Rol N, Szulcek R. Endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: loss of cilia length regulation upon cytokine stimulation. *Pulmonary circulation*. 2018; 8(2): 1-9.
7. Ranchoux B, Antigny F, Rucker-Martin C. Endothelial-to-mesenchymal transition in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2015; 131(11): 1006-18.
8. Sun XZ, Li SY, Tian XY. Effect of Rho kinase inhibitor fasudil on the expression ET-1 and NO in rats with hypoxic pulmonary hypertension. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2019; 71(1): 3-8.
9. Zanatta E, Polito P, Famoso G. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disorders: Pathophysiology and treatment. *Experimental Biology and Medicine*. 2019; 244(2): 120-31.

10. Xiao L, Tong X. Advances in molecular mechanism of vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019 May 25; 48(1): 102-10.
11. Raherison C, Ouaalaya EH, Bernady A. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. *BMC pulmonary medicine*. 2018; 18(1): 1-10.
12. Graham BB, Kumar R, Mickael C, Kassa B, Koyanagi D, Sanders L, et al. Vascular adaptation of the right ventricle in experimental pulmonary hypertension. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2018; 59(4): 479-89.
13. Kovacs G, Agusti A, Barberà JA, Celli B, Criner G, Humbert M, et al. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. Is there a pulmonary vascular phenotype? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018; 198(8): 1000-11.
14. Kaufman JS. Acute exacerbation of COPD: Diagnosis and management. *The Nurse Practitioner*. 2017; 42(6): 1-7.
15. Seimetz M, Weissmann N. The Pulmonary Vasculature in Chronic Obstructive Lung Disease in Endothelial Signaling. In: *VEGF and Notch Signaling in Angiogenesis*. Eds: Schmidt M, Liebner S. Springer Verlag; 2015: 351-79.
16. Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H. Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax*. 2018; 73(11): 1008-15.
17. Santos S, Peinado VI, Ramírez J. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003; 167(9): 1250-6.
18. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *European Respiratory Journal*. 2019; 53(5): 1900164.
19. Gaynitdinova VV, Avdeev SN. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn legkikh s legochnoy gipertenziey: osobennosti techeniya, vyzhivaemost, prediktory letalnosti [Chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension: course features, survival, mortality predictors]. *Pulmonologiya*. 2017; 3: 357-65.

УДК 616.24-007.271-036.1:616.131-008.331.1-02:611.018.74:616.1-008-076

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Николаева К. Л.

Резюме. Хроническое обструктивное заболевание легких значительно влияет на качество жизни, существенно ограничивая физические возможности страдающих им людей. Распространенность хронического обструктивного заболевания легких во всем мире составляет около 7,6%, и является одной из главных причин заболеваемости и смертности в современном обществе. Актуальной медико-социальной проблемой современности является развитие легочной гипертензии у пациентов, имеющих хроническое обструктивное заболевание легких.

По современным представлениям эндотелиальная дисфункция легочных сосудов является важным звеном патогенеза легочной гипертензии, что приводит к увеличению продукции активных сосудистых медиаторов, таких как эндотелин-1. Повышенная продукция эндотелина-1 с одной стороны и снижение уровня оксида азота с другой приводит к нарушению вазоактивных свойств легочных сосудов и их вазоконстрикции.

Цель исследования – определить уровни маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с легочной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких.

Результаты исследования основаны на данных комплексного обследования 170 больных в возрасте от 40 до 65 лет с хроническим обструктивным заболеванием легких, из которых 123 имели легочную гипертензию и 47 человек были без нее.

Медиана уровня эндотелина-1 у больных с легочной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких составила 3,17 [2,19; 4,14] фмоль/мл и была достоверно выше как против 1,78 [1,25; 2,18] фмоль/мл в группе больных хронической обструктивной болезнью легких без легочной гипертензии ($p < 0,05$), так и достоверно превышала в 10,2 раз уровень 0,31 [0,19; 0,36] фмоль/мл в группе здоровых лиц ($p < 0,05$). Сумма метаболитов оксидов азота (NO₂+ NO₃) была достоверно ниже на 15,8% у больных легочной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких – 19,00 [17,00; 21,00] мкмоль/л против 22,00 [21,00; 23,00] мкмоль/л в группе больных хроническим обструктивным заболеванием легких без легочной гипертензии ($p < 0,05$) и достоверно ниже на 37% по сравнению с группой здоровых, где уровень этого показателя составил 26,00 [25,00; 28,00] мкмоль/л, ($p < 0,05$). Уровень эндотелина-1 был достоверно выше в подгруппе III стадии хронического обструктивного заболевания легких – 3,57 [2,56; 4,39] фмоль/мл против 2,08 [1,50; 2,83] фмоль/мл в подгруппе II стадии соответственно, ($p < 0,05$). Корреляционный анализ выявил достоверные взаимосвязи между следующими

показателями: длительностью хронической обструктивной болезни легких и NO₃ (R = -0,29, p = 0,001); продолжительности хронического обструктивного заболевания легких и NO₂+ NO₃ (R = -0,26, p = 0,003); систолическим давлением легочной артерии и Эндотелин-1 (R = +0,70, p = 0,001); систолическим давлением легочной артерии и NO₂ (R = -0,59, p = 0,001); систолическим давлением легочной артерии и NO₂+ NO₃ (R = -0,50, p = 0,001).

Ключевые слова: маркеры эндотелиальной дисфункций, легочная гипертензия, хроническое обструктивное заболевания легких, среднее давление в легочной артерии.

UDC 616.24-007.271-036.1:616.131-008.331.1-02:611.018.74:616.1-008-076

Markers of Endothelial Dysfunction among Patients with Pulmonary Hypertension on the Background of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Nikolaieva K. L.

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease greatly affects the quality of life, significantly limiting the physical capabilities of people suffering from it. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease worldwide is about 7.6%, and it is one of the main causes of morbidity and mortality in today's society. An urgent medical and social problem of our time is the development of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

According to modern concepts, endothelial dysfunction of the pulmonary vessels is an important link in the pathogenesis of pulmonary hypertension, which leads to an increase in the production of active vascular mediators, such as endothelin-1. Increased production of endothelin-1 on the one hand and a decrease in nitric oxide on the other one leads to a violation of the vasoactivity properties of the pulmonary vessels and their vasoconstriction.

The purpose of the study was to determine the levels of markers of endothelial dysfunction among patients with pulmonary hypertension on the background of chronic obstructive pulmonary disease.

Material and methods. The results of the study are based on data from a comprehensive survey of 170 patients aged 40 to 65 years with chronic obstructive pulmonary disease, 123 of whom had pulmonary hypertension and 47 ones had no pulmonary hypertension.

Results and discussion. The median level of Endothelin-1 among pulmonary hypertension patients with chronic obstructive pulmonary disease was 3.17 [2.19; 4.14] fmol / ml and was significantly higher both against 1.78 [1.25; 2.18] fmol / ml in the group of chronic obstructive pulmonary disease patients without pulmonary hypertension (p <0.05), and 10.2 times higher than the level of 0.31 [0.19; 0.36] fmol/ml in the group of healthy individuals (p <0.05). The amount of nitrogen oxide metabolites (NO₂+ NO₃) was significantly lower by 15.8% in patients with pulmonary hypertension with chronic obstructive pulmonary disease – 19.00 [17.00; 21.00] mmol / l versus 22.00 [21.00; 23,00] mmol / l in the group of chronic obstructive pulmonary disease patients without pulmonary hypertension (p <0,05) and reliably lower by 37% compared to the group of healthy patients, where the level of this indicator was 26,00 [25,00; 28,00] mmol/l, (p <0,05). The level of Endothelin-1 was significantly higher in the chronic obstructive pulmonary disease stage III subgroup – 3.57 [2.56; 4.39] fmol / ml versus 2.08 [1.50; 2.83] fmol / ml in the t stage II subgroup a, respectively, (p <0.05). Correlation analysis revealed significant relationships between the following indicators: duration of chronic obstructive pulmonary disease and NO₃ (R = -0.29, p = 0.001); duration of chronic obstructive pulmonary disease and NO₂+ NO₃ (R = -0.26, p = 0.003); mean pulmonary artery pressure and Endothelin-1 (R = + 0.70, p = 0.001); mean pulmonary artery pressure and NO₂ (R = -0.59, p = 0.001); mean pulmonary artery pressure and NO₂+ NO₃ (R = -0.50, p = 0.001).

Conclusion. Patients with chronic obstructive pulmonary disease experience endothelial dysfunction, characterized by an increase in endothelin-1 concentration and a decrease in metabolites of nitric oxide in blood plasma. When pulmonary hypertension occurs in patients with chronic obstructive pulmonary disease, there is a further increase in endothelin-1 levels in blood plasma. Increasing the degree of pulmonary hypertension increases endothelin-1 levels and decreases the amount of nitric oxide metabolites in the blood plasma.

Keywords: markers of endothelial dysfunction, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, mean pulmonary artery pressure.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 05.02.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування