

УДК 611.018.74+616.155.3-008.13:(616.23/24:616.127-005.4

## СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Э.Э. Поплавская; М.А. Лис, д.м.н., профессор

Кафедра пропедевтики внутренних болезней

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В обзоре описана роль функции эндотелия, воспаления и оксидативного стресса в развитии ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких.*

**Ключевые слова:** дисфункция эндотелия, фагоцитоз, оксидативный стресс, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких.

*The role of endothelial function, inflammation and oxidative stress in ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease has been described.*

**Key words:** endothelial dysfunction, phagocytosis, oxidative stress, ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease.

Наличие сочетанной легочно-сердечной патологии является одной из особенностей в структуре заболеваемости людей среднего и пожилого возраста. Согласно концепции «дистропии болезней», наличие определенной болезни часто исключает появление другой. В качестве примера ранее приводилось взаимоисключающее действие хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Однако появление новых методов исследования позволило установить, что ХНЗЛ не только сочетаются с ИБС, а могут рассматриваться как фактор риска ее развития [3].

Особенностью проявлений ИБС, протекающей на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), является не всегда типичная клиническая симптоматика. Основные варианты ее течения: стенокардитический, бронхообструктивный и безболевого. В качестве клинического эквивалента ишемии миокарда рассматривается и одышка [3]. Наиболее распространенной симптоматикой ИБС при ХОБЛ являются стабильная стенокардия напряжения и нарушения ритма сердца [16].

В развитии сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ имеет место общность этиопатогенетических факторов, главную роль среди которых занимают дисфункция артериального эндотелия, воспаление и оксидативный стресс [1]. Доказано, например, что активное и пассивное курение повышает риск развития не только ХОБЛ, но и коронарной болезни сердца [1]. Сигаретный дым негативно влияет на ангиогенез эндотелия артерий при ХОБЛ, что ведет к возникновению кардиальной патологии, в том числе развитию атерогенных и тромботических осложнений [1, 10].

Эндотелий – монослой пограничных клеток между кровью и мышечным слоем сосудов. Эндотелиальные клетки сосудов выполняют функции транспортного барьера, участвуют в фагоцитозе, регуляции многих биологически активных субстанций [15]. Эндотелиоциты продуцируют три мощные вазодилатирующие (простаглицлин, эндотелий гиперполяризующий фактор, эндотелий расслабляющий фактор (ЭРФ)) и вазоконстрикторные (тромбоксан, эндотелин-1, простагландин H<sub>2</sub>, эндоперекиси) субстанции [2, 7, 22]. Основная роль в вазодилатации принадлежит ЭРФ, действующим производным которого является оксид азота (NO) [7].

Оксид азота синтезируется из аргинина под влиянием трех NO-синтаз: эндотелиальной, макрофагальной и нейрональной [7, 15, 25]. NO, выделяемый эндотелиальными клетками, обладает не только сосудорасширяющим действием, но и ингибирует адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов, проявляет прямое бронходилатирующее действие [2, 25]. Макрофагальный NO участвует в противоинфекционной защите путем усиления внутри-

клеточного разрушения микробов, увеличивает функцию реснитчатого аппарата и способствует стерилизации респираторного тракта [25]. Развитие гипоксии в организме также снижает синтез NO [25].

Нарушение нормального функционирования эндотелия получило название «эндотелиальной дисфункции» (ЭД). Основная роль в механизме его развития – окислительный стресс, продукция мощных вазоконстрикторов, а также цитокинов и фактора некроза опухолей-α (ФНОα), подавляющих продукцию оксида азота [15]. А гиперхолестеринемия, ишемия, АГ, гомоцистеинемия, курение, вирусная инфекция, повреждая сосудистый эндотелий, снижают биодоступность NO [7]. И хотя механизмы этих процессов до конца не изучены, известно, что это может вызвать повреждение клеточных мембран, нарушение внутриклеточных механизмов регуляции, нейроэндокринные изменения, дефицит L-аргинина (LA), ускоренную инактивацию оксида азота, особенно при высоком уровне свободных кислородных радикалов, избыточной продукции вазоконстрикторов [15]. Согласно последним представлениям, ЭД как раз и характеризуется снижением биодоступности NO и/или дисбалансом продуцируемых эндотелием вазодилататорных и вазоконстрикторных факторов. Кроме того, при ЭД усиливаются синтез и секреция молекул адгезии (селектины, интегрины, иммуноглобулины) [7].

При кардиореспираторной патологии, особенно при ее обострении, реакции свободнорадикального окисления усиливаются, что приводит к повышенному метаболизму свободного NO, возможно, за счет связывания его с супероксидным радикалом и образованием пероксинитрита – мощного окислителя [8]. Все это свидетельствует о большой роли ЭД в патогенезе прежде всего ИБС. Так, установлено, что возобновление поступления молекулярного кислорода в очаг ишемии вызывает резкий рост генерации кислородных радикалов, который в сочетании с истощением антиоксидантной защиты таит в себе угрозу для эндотелия сосудов. Кислородные радикалы снижают биодоступность NO, уменьшают его синтез, что может быть обусловлено локальным дефицитом LA [7]. Причиной снижения биодоступности NO нередко может быть и нарушение его выделения из пораженного атеросклерозом эндотелия [7, 8].

Установлено, что эндотелийзависимая дисфункция у больных ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ) наиболее часто развивалась на фоне одновременного повышения уровня вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижения активности каталазы, антиоксидантной активности крови. Особенно выраженная активация ПОЛ, ускоренная инактивация NO наблюдалась у курильщиков [14].

В последнее время активно исследуется роль NO и в

патогенезе болезней легких. Показано, что дисфункция эндотелия при ХОБЛ проявляется уменьшением вазодилатации, что может быть обусловлено как снижением освобождающего ЭРФ, так и уменьшением восприимчивости сосудистых гладких мышц к этой субстанции [4, 10]. При длительной гипоксии эндотелиальные функции релаксации снижаются, что служит причиной сужения сосудов легких и возникновения легочной гипертензии [10, 22]. Оксид азота при ХОБЛ определяет особенно высокую оксидативную активность в нижних отделах дыхательных путей, так как индуцибельная NO-синтаза экспрессируется в основном при их воспалении. Установлено, что ингаляции NO у больных с дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией, снижая давление в легочной артерии, увеличивают парциальное давление O<sub>2</sub> на 30%, снижают легочное сосудистое сопротивление [22]. Поэтому модуляторы NO, т.е. ингибиторы NO-синтазы и доноры NO, могут оказаться весьма полезными при лечении ХОБЛ [4].

Зарубина Е.Г. и соавторы проводили исследование эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса с помощью ультразвука у пациентов с ХОБЛ в стадии обострения и ИБС. Было установлено, что прирост NO и ЭЗВД у больных с сочетанной патологией был меньшим в сравнении с группой только с ХОБЛ и группой с ИБС [8].

О дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ свидетельствует также повышение количества десквамированных эндотелиоцитов в крови [20], взаимосвязь нарушения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) легочных артерий *in vitro* с нарушением синтеза и/или высвобождения NO у больных терминальной стадией ХОБЛ с явлениями гипоксемии [10], увеличение артериальной ригидности [5].

Следующим общим звеном патогенеза ИБС и ХОБЛ является воспаление. Атеросклероз (АС) в настоящее время часто рассматривается не только как заболевание, связанное с нарушением липидного обмена, но и как вялотекущее хроническое воспаление сосудистой стенки [6]. На сегодняшний день лучше всего при АС изучена патогенетическая роль СРБ, как основного маркера воспаления. Так, установлено, что одна из его фракций способна активировать систему комплемента, повреждающую сосуды и миокард. Она действует через различные патогенные механизмы: стимуляцию, агрегацию и дегрануляцию нейтрофилов, усиление продукции тканевого фактора и прокоагулянтов, способствующих тромбообразованию. Чаще всего СРБ способен активировать комплемент после связывания с лигандами, которыми могут являться и липопротеины [6]. Отмечена защитная роль оксида азота при ИБС, проявляющаяся ингибированием синтеза эндотелиоцитами межклеточных (ICAM-1) и поверхностных (VCAM-1) молекул адгезии, что снижает адгезию и миграцию лейкоцитов, контролируя процессы воспаления в сосудистой стенке [7].

Но особенно важна роль системного воспаления при ХОБЛ [10]. Показано, что различные цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и др.) изменяют структуру и функции эндотелиальных клеток. Установлена связь между повышением уровня СРБ, рассматриваемого как маркер системного воспаления, и нарушением эндотелийзависимой вазодилатации эндотелия, а также между ФНО $\alpha$ , нарушением экспрессии адгезивных молекул и развитием ЭД у больных ХОБЛ [10]. Известно, что ХОБЛ характеризуется повышением не только уровня СРБ, но и провоспалительных цитокинов как в стадии обострения, так и ремиссии [13, 20]. Их синтез вызывает мобилизацию и активацию лейкоцитов в периферической крови, что, в свою очередь, может привести к разрыву атеросклеротической бляшки, вазоконстрикции и тромбообразованию, обострению ИБС [1].

Воспаление при ХОБЛ носит преимущественно ней-

трофильный характер. В норме вся популяция зрелых нейтрофилов делится на циркулирующий пул и краевой, находящийся в основном в венах легких [25]. Под влиянием воспалительных медиаторов усиливается экспрессия адгезивных молекул на поверхности эндотелия, что ведет к прилипанию нейтрофилов к сосудистой стенке и миграции их через пространства между эндотелиальными клетками [9, 24, 25]. Скорость преодоления нейтрофилом капиллярного ложа зависит от его способности изменять форму. Например, при курении деформабельность нейтрофилов снижается. Задержанные в капиллярах нейтрофилы окружены очень малым количеством плазмы, несущей антиоксидантный и антипротеолитический потенциал, что также создает условия для их патогенного действия [10, 25]. Кроме того, сами процессы адгезии, агрегации сопровождаются усилением окислительного метаболизма и генерацией активных форм кислорода (АФК) [18]. Нейтрофилы обладают как поглотительной, так и ферментативной активностью. Основную роль в разрушении структуры легкого при ХОБЛ отводят способности фагоцитов генерировать активные формы кислорода [25] и высвобождать протеолитические ферменты (эластазу и коллагеназу) [12, 24], которые вызывают деструкцию протеинов легочного матрикса и развитие эмфиземы [4], усиливают приток нейтрофилов в легкие [12].

В развитии ХОБЛ некоторые авторы указывают и на роль наследственной неполноценности бронхиальной системы, снижение фагоцитарной функции альвеолярных макрофагов и нейтрофилов. Уменьшение числа макрофагов, способных к завершению фагоцитоза, наблюдается особенно при обострении ХОБЛ, что свидетельствует и о снижении активности кислород-зависимой бактерицидной системы [23]. Развивается так называемая «дисфункция фагоцитоза», которая проявляется снижением и фагоцитарного индекса (ФИ), и фагоцитарного числа (ФЧ), НСТ-теста [12, 19, 24]. Этому способствует угнетающее воздействие гнойного воспаления, подавление бактериями и продуктами их жизнедеятельности функциональной активности макрофагов и нейтрофилов [19]. Недостаточная функциональная активность нейтрофилов, в свою очередь, ведет к обострению хронических заболеваний легких, снижению поглотительной способности нейтрофилов крови, их спонтанной миграции, накоплению фагоцитирующих клеток в очаге воспаления. Снижение поглотительной способности фагоцитов может определяться повреждающим действием реактивных форм кислорода, что, в свою очередь, приводит к превалированию разрушительной функции нейтрофилов над защитной. По мнению Кокосова А.Н., частая стимуляция микробными и вирусными агентами может приводить к появлению долгоживущих нейтрофилов, обладающих агрессивными свойствами [12].

Установлена недостаточность бактерицидных функций лейкоцитов, рефрактерность нейтрофилов и макрофагов к действию цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИФ- $\gamma$ , ФНО $\alpha$ ) [12, 24]. Отмечают значительное повышение фактора некроза опухоли у больных ХОБЛ, который является маркером нейтрофильного воспаления и мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов [4, 12, 13, 20, 24].

Одну из основных ролей в патофизиологии ХОБЛ и ИБС играет оксидативный стресс [10]. Отмечено, что в период рецидива ХОБЛ уже на более ранних стадиях заболевания повышается уровень антиоксидантных ферментов наряду с повышением ПОЛ [17].

Липиды являются одним из субстратов для свободнорадикальных реакций. В результате окисления жирных кислот образуются гидроперекиси, которые затем метаболизируются во вторичные – малоновый диальдегид (МДА) и третичные перекисные окисления липидов (ПОЛ). При стенокардии, например, развивающаяся пос-

ле каждого эпизода транзиторной ишемии реперфузия миокарда сопровождается значительной активацией свободнорадикальных процессов и выбросом липопероксидов в кровь, кроме того, снижается антиоксидантная защита крови. Выявленная активация процессов свободнорадикального окисления и следующая за ним реакция тканей и систем организма получила название оксидативного стресса, который инактивирует генерируемый эндотелием оксид азота. Усугубление дефицита NO ведет к развитию осложнений ИБС и АГ (инфаркта, инсульта и др) [11].

Ключевую роль и в патогенезе ХОБЛ играют активные формы кислорода (АФК). АФК, образуемые фагоцитами, обладают антибактериальными, антипаразитарными, противоопухолевыми свойствами. При патологических состояниях дисбаланс в системе оксиданты-антиоксиданты способствует развитию оксидативного стресса [13, 18]. Особенно значительное количество свободных радикалов (NO, диенов, олефинов) содержится в табачном дыме. Эти радикалы короткоживущие, а потому и высокореактивные [10, 18]. Примечательно, что у курильщиков выявлены более низкие уровни NO в легких, чем у некурящих. Возможно, это связано с торможением NO-синтазы по типу обратной связи, так как при курении образуются очень высокие концентрации NO [18]. Активные радикалы кислорода, в том числе и табачного дыма, стимулируют выработку эластазы, разрушающей эластин, коллаген, протеогликаны и бронхиальный эпителий [10, 23, 25].

Важным источником АФК являются фагоцитирующие клетки [18, 21], действие которых также усиливается присутствующими микроорганизмами [25]. При контакте фагоцитов с чужеродными частицами происходит активация клеток, приводящая к изменениям окислительного метаболизма – увеличению проницаемости клеточной мембраны, резкому возрастанию потребления кислорода с образованием супероксида. Этот феномен получил название «респираторного взрыва». Функциональная активность фагоцитирующих клеток во многом обусловлена их способностью генерировать АФК. Показано, что бактерицидный эффект фагоцитов осуществляется действием АФК внутри фаголизосом, а цитотоксический – действием на объекты, расположенные снаружи, и осуществляется посредством выброса АФК из клетки [18].

Некоторые авторы наблюдали низкую продукцию АФК в крови, что может привести к развитию персистирующего воспаления у больных ХОБЛ [21], а Соодаева С.К. (Москва, 2000) указывает на вероятность следующей последовательности окислительных реакций при активации фагоцитирующих клеток. Стимулированный фагоцит начинает продуцировать супероксид ( $O_2^-$ ), который дисмутирует с образованием пероксида водорода ( $H_2O_2$ ). Супероксид и пероксид водорода принимают участие в модификации макромолекул белков, липидов, нуклеиновых кислот как чужеродных, так и собственных, что ведет к появлению хемоаттрактантов, увеличивающих миграцию фагоцитов, и в очагах воспаления может сформироваться порочный круг [18].

Таким образом, развитие ишемической болезни сердца на фоне ХОБЛ можно считать в некоторой мере закономерным. Установлена общность этиопатогенетических факторов, в том числе нарушение функции эндотелия, повышение адгезии тромбоцитов и лейкоцитов, продукции активных форм кислорода и т. п., что необходимо учитывать и в диагностике, и в комплексном лечении данных заболеваний.

#### Литература

1. Авдеев, С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С. Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – №1. – С. 5-11.

2. Бальсевич, О.В. Роль оксида азота (NO) в механизмах регу-

ляции сосудистого тонуса / О.В. Бальсевич, Н.С.Бабир, Ю.А. Ежова, М.И. Казакова, О.В. Пархоменко, О.В. Гончаренко, О.В. Можарова // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. – Гомель, 2005. – С. 9-11.

3. Бова, А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Современные подходы к диагностике и лечению: методические рекомендации / А.А. Бова, Д.В. Лапицкий. – Минск : Асобны, 2007. – 56 с.

4. Вермель, А.Е. Современная терапия хронической обструктивной болезни легких и ее перспективы / А.Е. Вермель // Клиническая Медицина. – 2007. – №1. – С. 8-15

5. Гельцер, Б.И. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких / Б.И. Гельцер, Т.А. Бродская, В.А. Невзорова // Пульмонология. – 2008. – №1. – С. 45-48.

6. Гусев, Д.Е. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления при атеросклерозе / Д.Е. Гусев, Е.Г. Пономарь // Клиническая Медицина. – 2006. – №5. – С. 25-29.

7. Жданов, А.А. Эндотелиальная дисфункция и возможности ее коррекции L-аргинином / А.А. Жданов, Д.И. Романовский, Б.В. Дубовик // Здоровоохранение. – 2005. – №9. – С. 55-60.

8. Зарубина, Е.Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний / Е.Г. Зарубина, Е.А. Мишина, М.А. Осадчук // Клиническая Медицина. – 2006. – №5. – С. 31-34.

9. Зинчук, В.В. Проблема формирования прооксидантно – оксидантного состояния организма / В.В. Зинчук // Медицинские новости. – 2002. – №4. – С. 9-14.

10. Кароли, Н.А. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Клиническая медицина. – 2005. – Т83. – №9. – С.10-16.

11. Ковальчук, Л.С. Влияние озонотерапии на свободнорадикальные процессы у больных ишемической болезнью сердца / Л.С. Ковальчук, Д.Р. Петренев // Медицинские новости. – 2008. №8. – С. 97-100.

12. Кокосов, А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких / А.Н.Кокосов. – СПб:Издательство «Лань», 2002. – 288 с.

13. Кубышева, Н.И. Системное воспаление: перспективы исследований, диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких / Н.И. Кубышева, Л.Б. Постникова // Клиническая геронтология. – 2007. – №7. – С.50-56.

14. Манак, Н.А. Эндотелиальная дисфункция у больных ИБС / Н.А. Манак, И.С. Карпова, И.А. Козич, И.В. Буко, А.В. Ковкова // Здоровоохранение. – 2004. – №3. – С. 31-34.

15. Мартынов, А.И. Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения / А.И. Мартынов, Н.Г. Аветяк, Е.В. Акатова, Г.Н. Горюховская, Г.А. Романовская // Российский кардиологический журнал. – 2005. – №4. – С. 94-98.

16. Миронов, М.Б. ХОБЛ и сочетанная кардиологическая патология / М.Б. Миронов, А.Ф. Шепеленко, Ю.А. Сидоров // Лечащий врач. – 2006. – №8. – С.22 – 26.

17. Миронова, Г.Е. Антиоксидантная терапия хронической обструктивной болезни легких в условиях Крайнего Севера / Г.Е. Миронова, Е.П. Васильев, Б.Т. Величковский // Пульмонология. – 2008. – №1. – С. 39-44.

18. Соодаева, С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях. / С.К. Соодаева // Хронические обструктивные болезни легких / А.Г.Чучалин. – Москва, 2000. – Гл.7. – С. 92-111.

19. Сунгоркина, Е.П. Характеристика иммунных дисфункций на системном и местном уровнях у больных хроническим бронхитом / Е.П. Сунгоркина. // Здоровоохранение Чувашии. – 2006. – №2. – С. 9-12.

20. Тихонова, И.В. Изменение уровня маркеров воспаления и состояние периферического кровотока в микроциркуляторном русле кожи у больных хронической обструктивной болезнью легких / И.В. Тихонова, Танканга А.В., Н.И. Косякова, Н.К. Чемерис // Пульмонология. – 2008. – №1. – С. 57-61.

21. Фархутдинов, У.Р. Влияние галотерапии на свободнорадикальное окисление у пациентов с заболеваниями легких / У.Ф. Фархутдинов, Л.М. Абдрахманова, Ш.У. Фархутдинов // Пульмонология. – 2008. – №1. – С. 29-32.

22. Федорова, Т.А. Хроническое легочное сердце / Т.А. Федорова. // Хронические обструктивные болезни легких / А.Г.Чучалин. – Москва, 2000. – Гл.14. – С. 192-216.

23. Черняев, А.Л. Хронический обструктивный бронхит / А.Л. Черняев, М.В. Самсонова // Хронические обструктивные болезни легких / А.Г.Чучалин. – Москва, 2000. – Гл.23. – С. 259-267.

24. Чучалин, А.Г. Хронические обструктивные болезни легких / А.Г. Чучалин // Хронические обструктивные болезни легких / А.Г.Чучалин. – Москва, 2000. – Гл.1. – С. 11-26.

25. Шмелев, Е.И. Патогенез воспаления при хронических обструктивных болезнях легких / Е.И. Шмелев // Хронические обструктивные болезни легких / А.Г.Чучалин. – Москва, 2000. – Гл.6. – С. 82-92.

Поступила 16.11.09