

## ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД НУТРИТИВНОГО СТАТУСУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

*Мета дослідження.* Вивчити маркери функціонального стану ендотелію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залежно від нутритивного статусу пацієнта та системного запалення. *Матеріали та методи.* Обстежено дві групи осіб із нормальною функцією дихання (7 осіб із нормальною масою тіла та 8 осіб із ожирінням), а також хворі на ХОЗЛ із нормальною масою тіла (8 пацієнтів), із надмірною масою тіла (12 пацієнтів), із ожирінням (18 пацієнтів) та з дефіцитом маси тіла (7 хворих). Досліджували функціональний стан ендотелію за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену, ендотеліну-1 (ЕТ-1), кількістю циркулюючих у крові злуцених ендотеліоцитів та розчинної форми молекули адгезії ендотелію судин першого типу (sVCAM-1). Визначали рівень С-реактивного білка у сироватці крові (СРБ). *Результати.* Рівень ЕТ-1 та sVCAM-1 у сироватці крові значно зростає у всіх групах хворих на ХОЗЛ та в осіб із ожирінням порівняно із здоровими особами ( $p < 0,01$ ). Кількість циркулюючих злуцених ендотеліоцитів перевищувала норму у всіх групах хворих ( $p < 0,01$ ). Рівень метаболітів NO (нітратів/нітритів) у сироватці крові вірогідно зменшувався в порівнянні з нормальними показниками: на 34,1% ( $p < 0,05$ ) – в осіб із ожирінням, на 37,8% ( $p < 0,05$ ) – у хворих із нормальною масою тіла, на 23% – у хворих із надмірною масою тіла, в 2,5 рази – у хворих із ожирінням і на 41,6% ( $p < 0,05$ ) – у хворих із дефіцитом маси тіла. Рівень СРБ у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла та ожирінням був найвищим. *Висновки.* Перебіг ХОЗЛ у хворих різним нутритивним статусом характеризується розвитком ендотеліальної дисфункції, вагомим чинником якого є наявність системного запалення, найбільш вираженої у хворих на ХОЗЛ із ожирінням.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, ендотеліальна дисфункція, системне запалення.

НДР № 0112U003546: "Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів"

### Вступ

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є одним із універсальних механізмів патогенезу багатьох захворювань. Причинами ЕД можуть бути різні фактори: ішемія/гіпоксія тканин, вікові зміни, вільнорадикальне пошкодження, дисліпопротеїнемія, вплив цитокінів, ендогенні (печінкова та ниркова недостатність) та екзогенні інтоксикації. Виділяють декілька форм ЕД: вазомоторну, яка проявляється порушенням утворення монооксиду нітрогену (NO), простацикліну, підвищенням синтезу ендотеліну-1 (ЕТ-1) та ін.; гемостатичну, що характеризується зміною утворення тромбогенних та антитромбогенних ендотеліальних факторів; адгезивну, яка супроводжується гіперекспресією ендотеліальних молекул адгезії; ангіогенну – з надлишковим утворенням ангіогенних факторів або ймовірною зміною чутливості до них [1].

Останнім часом обговорюється питання розвитку ЕД у хворих на ХОЗЛ [3]. Ендотелій бере участь у вивільненні вазоактивних речовин та дезагрегантів, у фібринолізі, регуляції імунних реакцій. Клітини ендотелію мають власну ферментативну активність. Під впливом ендотеліальних метаболітів розвивається гіпертрофія гладком'язових клітин, проліферативна реакція інтими та адвентиції судин, що призводить до ремоделювання судинного русла та супроводжується вторинною хронічною вазоконстрикцією. Відомо, що при хронічному запаленні та гіпоксії відбувається пошкодження ендотелію та зниження продукції ендогенних релаксуючих факторів, у тому числі простацикліну, простагландину та NO. Активно вивчалась ЕД у легеневих судинах, яка пов'язана з гіпоксією та розвитком легеневої артеріальної гіпертензії [8].

Важливу роль у порушеннях функціонального стану ендотелію відводять ЕТ-1, концентрація якого в крові збільшується при гіпоксії, вірусній інфекції. Безсумнівно, ЕД відіграє важливу роль у патогенезі ХОЗЛ, оскільки йому притаманні хронічне запалення, оксидативний стрес, хронічна гіпоксія.

Оцінити ендотеліальну функцію можна шляхом дослідження рівня в плазмі крові маркерів ендотеліальної активації, зокрема розчинної форми молекули адгезії ендотелію судин першого типу (sVCAM-1), розчинної форми молекули міжклітинної адгезії (sICAM), ендотеліну-1, Е-селектину; інших маркерів коагуляції/фібринолізу (інгібітора активатора плазміногену-1, тканинного активатора плазміногену або фактора Віллебранда); чинників запалення низької градації (С-реактивний білок (СРБ), інтерлейкінів-1,6 або фактор некрозу пухлина (ФНП $\alpha$ )) [7].

В останніх дослідженнях доведено, що тяжкість бронхіальної обструкції істотно впливає на функціональний стан ендотелію у хворих на ХОЗЛ. Надалі продовжують вивчати роль потенційних біологічних факторів, що лежать в основі зв'язку між ХОЗЛ та ендотелієм, зокрема гіпоксії, системного запалення, оксидативного стресу, оскільки даних для остаточних висновків не вистачає [5].

## Мета дослідження

Вивчити маркери функціонального стану ендотелію у хворих на ХОЗЛ залежно від нутритивного статусу пацієнта та системного запалення.

## Матеріали та методи дослідження

В обстежені брали участь дві групи осіб із нормальною функцією дихання: з нормальною масою тіла (група 1 – 7 осіб) та з ожирінням (група 2 – 8 осіб), а також хворі на ХОЗЛ із нормальною масою тіла (група 3 - 8 пацієнтів), із надмірною масою тіла (група 4 - 12 пацієнтів), із ожирінням (група 5 - 18 пацієнтів) та з дефіцитом маси тіла (група 6 - 7 хворих). Хворі знаходились на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні з приводу загострення захворювання, були ознайомлені з протоколом дослідження та дали свою згоду. Діагноз виставлявся згідно з наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р.

Пацієнти, які мали супутню патологію в період загострення або ускладнення, а також хворі на ХОЗЛ I стадії, виключалися із дослідження.

Комп'ютерну спірографію проводили усім обстежуваним особам. Хворим на ХОЗЛ визначали післябронходилатаційні показники, зокрема об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) та співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ. В обстеження включали хворих із післябронходилатаційним співвідношенням ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ менше 0,7 та II, III ступенем бронхіальної обструкції за спірометричною класифікацією GOLD 2010. ІМТ розраховували за формулою: маса тіла/ріст<sup>2</sup> (кг/м<sup>2</sup>). М'язову масу, відсоток жирової маси та рівень вісцерального жиру визначали за допомогою біоімпедансного аналізу, використовуючи портативний апарат BC-601 (TANITA, Японія). Задишку оцінювали за модифікованою шкалою міжнародної дослідницької ради (МДР). Толерантність хворих до фізичного навантаження оцінювали за тестом із 6-хвилинною ходьбою згідно із рекомендаціями Американського респіраторного товариства. Індекс BODE розраховували за шкалою Celli та співавторів: ІМТ≥21=0 балів, <21 кг/м<sup>2</sup>=1. Шкала задишки: 0-1=0, 2=1, 3=2, 4=3. 6-хвилинна ходьба: ≥350 м=0, 250-349 м=1, 150-249 м=2, ≤149 м=3, ОФВ<sub>1</sub>% від належного значення: ≥65=0, 50-64=1, 36-49=2, ≤35=3.

Функціональний стан ендотелію досліджували за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену, ET-1, кількістю циркулюючих у крові злущених ендотеліоцитів, вмістом sVCAM-1. Кількість циркулюючих у крові ендотеліоцитів визначалася за методом Hladovec J. у модифікації Петрищева Н.Н. та співавт.. Вміст у крові стабільних метаболітів NO (нітритів, нітратів) досліджували за методом Green L.C. et al., рівень ET-1 – за допомогою імуноферментного аналізу із використанням реактивів «Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG» (Австрія). sVCAM-1 визначали у сироватці крові за допомогою ІФА із використанням реактивів «Bender MedSystems» (Австрія). Рівень СРБ визначали згідно з інструкцією (латексний аналіз, Німеччина).

Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм Primer of Biostatistics. Version 4.03 (S.Glantz, США), SPSS (Statistical Package for Social ScienceStatistics) 16.0, GIMP (the GNU Image Manipulation Program) Portable 2.213, Excel. Перед перевіркою статистичних гіпотез визначалися коефіцієнти асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шаніро-Уілкі для аналізу нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках. Для порівняння отриманих результатів використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості p<0,05. Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення непараметричного коефіцієнта кореляції рангів Спірмена.

## Результати дослідження та їх обговорення

Клінічна характеристика обстежених осіб наведена у табл. 1.

У хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла спостерігалась вірогідно нижча м'язова маса в порівнянні із іншими групами (на 32,5% та 40,4% - порівняно із здоровими особами та із ожирінням, відповідно (p<0,001); на 21,4%; 31,9% та 38,01% - порівняно із групами хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла (p<0,05), надмірною масою тіла (p<0,001) та ожирінням (p<0,001) відповідно). Показник ОФВ<sub>1</sub> був теж найменшим серед хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла, проте він вірогідно відрізнявся лише порівняно із групою хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (на 29,3%), у яких показники спірометрії, толерантність до фізичного навантаження, прогноз за індексом BODE та якість життя пацієнтів за тестом ТОХ були сприятливішими.

Рівень ET-1 у сироватці крові вірогідно зростає у порівнянні із здоровими особами: у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла - в 3,2 рази (p<0,05), у пацієнтів з ХОЗЛ та надмірною масою тіла - в 4,1 раза (p<0,01), у пацієнтів з ХОЗЛ та ожирінням – в 7,6 раза (p<0,001), у хворих на ХОЗЛ дефіцитом маси тіла - в 3,7 раза (p<0,01) (табл. 2). Водночас в осіб з ожирінням він достовірно (p<0,05) перевищував відповідні величини у здорових осіб у 2,8 раза.

Таблиця 1  
Клінічна характеристика обстежених осіб

Показники	Здорові особи (група 1) n=7	Особі із ожирінням (група 2) n=8	Хворі на ХОЗЛ із нормальною масою тіла (група 3) n=8	Хворі на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (група 4) n=12	Хворі на ХОЗЛ із ожирінням (група 5) n=18	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (група 6) n=7
Вік	56,38±4,08	57,25±3,64	65,38±3,18	58,92±1,94	58,72±2,15	66,00±2,35
Стать, ч/ж	6/1	8/0	8/0	11/1	17/1	7/0

Історія куріння, пачко-років	0	0	42,63±6,92	23,08±6,94	24,41±4,49	44,43±6,94
Маса тіла, кг	83,98±8,73	96,83±6,51	69,37±2,72 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	86,14±2,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	103,54±3,15 p=0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> =0,001	53,83±1,79 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,001
Ріст, см	174,00±3,27	175,13±3,62	172,00±1,81	171,50±1,67	169,61±2,01	170,43±1,78
ІМТ	26,68±2,60	31,50±1,62 p<0,05	23,21±0,62 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	28,81±0,35 p <sub>2</sub> <0,05	36,15±0,98 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	18,29±0,70 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,001
Відсоток жиру в організмі, %	17,51±2,15	29,16±2,04 p<0,001	17,94±2,32	23,53±2,31 p<0,05	30,58±1,34 p<0,05 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05	19,27±2,92 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,001
М'язова маса, кг	62,66±4,51	70,98±3,24 p<0,05	53,80±2,16 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	62,13±2,84 p <sub>2</sub> <0,05	68,27±1,80 p <sub>2</sub> <0,05	42,29±1,59 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,001
Рівень вісцерального жиру	9,88±1,76	13,25±0,67 p=0,001	10,50±1,05 p <sub>1</sub> <0,05	11,91±0,55 p <sub>1</sub> <0,05	17,56±0,92 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	10,14±0,94 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>4</sub> <0,001
ОФВ <sub>1</sub> , % від належного значення після бронхо-дилатаційний	98,94±2,64	96,43±2,74	45,81±7,38 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	53,99±6,72 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	42,34±2,51 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	38,19±5,94 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ після бронхо-дилатаційний	88,53±2,20	86,60±1,55	58,76±5,86 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	61,24±3,40 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	64,33±2,63 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	48,61±3,18 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,05
ФЖЕЛ, % від належного значення	91,79±2,50	90,76±2,46	57,98±4,80 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	70,09±5,78 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	55,69±4,23 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05	59,10±7,18 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Сатурація кисню, %	96,50±0,50	96,13±0,40	88,88±1,77 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	93,08±0,96 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05	90,94±0,76 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	92,29±1,13 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05
Тест із 6-хвилинною ходьбою, м	555,00±31,40	535,00±24,71	336,00±37,44 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	437,08±24,47 p<0,05 p <sub>2</sub> <0,05	299,44±24,73 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05	278,57±23,85 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05
Тест оцінки ХОЗЛ, бали			17,38±2,60	13,67±1,92	16,50±1,50	17,29±1,46
Шкала задишки МДР, бали			2,63±0,33 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	2,33±0,26 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	2,89±0,18 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	2,47±0,22 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Індекс BODE, бали			4,13±0,99	3,33±0,62	5,61±0,47 p <sub>3</sub> =0,001	6,57±0,72 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05

*Примітка. p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою здорових осіб; p<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей у порівнянні з особами із ожирінням; p<sub>2</sub> – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла; p<sub>3</sub> – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла; p<sub>4</sub> – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із ожирінням.*

Отримані дані підтверджуються дослідженнями Козубової Н.А., яка встановила, що при середньотяжкому та тяжкому перебігу ХОЗЛ концентрація ендотеліну-1 є вірогідно вищою, ніж у контролі [2]. Що стосується вивчення рівня ET-1 залежно від нутритивного статусу, у доступній літературі подібних даних не виявлено, однак деякі автори вказують, що ЕД може посилюватися за наявності ожиріння.

Однією із форм ендотеліальної дисфункції є адгезивна ЕД, яка проявляється гіперекспресією ендотеліальних молекул адгезії. У дослідженні Жили О.В. та співавт. [1] у хворих на ХОЗЛ виявлені зміни експресії молекул адгезії на циркулюючих нейтрофілах і на ендотеліальних клітинах (s-ICAM, s-VCAM), які пояснюються як прояви ЕД системного характеру.

*Таблиця 2  
Показники функціонального стану ендотелію та вміст С-реактивного білка у сироватці крові у хворих на ХОЗЛ залежно від нутритивного статусу*

Показники	Здорові особи	Особі із ожирінням	Хворі на ХОЗЛ із нормальною	Хворі на ХОЗЛ із надмірною	Хворі на ХОЗЛ із ожирінням	Хворі на ХОЗЛ із дефіцитом маси
-----------	---------------	--------------------	-----------------------------	----------------------------	----------------------------	---------------------------------

	(група 1) n=7	(група 2) n=8	масою тіла (група 3) n=8	масою тіла (група 4) n=12	(група 5) n=18	тіла (група 6) n=7
Ендотелін-1, pmol/l	0,038±0,014	0,105±0,031 p<0,05	0,121±0,014 p<0,05	0,155±0,025 p<0,01	0,290±0,026 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,05	0,139±0,008 p<0,01 p <sub>4</sub> <0,05
VCAM-1, ng/ml	551,43± 119,28	1489,06± 381,62 p<0,05	1505,13± 373,87 p<0,05	1870,00± 320,91 p<0,01	3145,81± 270,79 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	1362,86± 277,61 p<0,05 p <sub>4</sub> <0,05
СРБ, mg/ml	1,75±0,26	3,43±0,48 p<0,05	5,98±0,88 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	5,56±0,80 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	8,39±0,63 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	8,00±0,95 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001
Кількість циркулюючих злуцених ендотеліоцитів, 10 <sup>9</sup> /л	5,13±1,22	9,71±2,12 p<0,05	14,50±1,90 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	15,50±1,77 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,05	21,47±1,05 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	13,14±2,30 p<0,05 p <sub>4</sub> <0,05
Рівень нітратів/ нітритів, мкмоль/л	28,38±3,38	18,70±0,79 p<0,05	17,65±2,92 p<0,05	21,84±2,74	11,54±0,74 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,001	16,57±2,57 p<0,05 p <sub>4</sub> <0,05

*Примітка. p – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою здорових осіб; p<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою осіб з ожирінням; p<sub>2</sub> – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла; p<sub>3</sub> – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла; p<sub>4</sub> – вірогідність відмінностей у порівнянні з групою хворих на ХОЗЛ із ожирінням.*

У нашому дослідженні встановлено підвищення вмісту sVCAM-1 у 2,7 раза - в осіб з ожирінням та у хворих 3-ї групи (p<0,05); у 3,4 раза - у 4-й групі (p<0,01); у 5,7 раза - у 5-й групі (p<0,01); у 2,5 раза - у 6-й групі (p<0,05) порівняно із групою практично здорових осіб.

При аналізі показників ЕД також встановлено, що кількість циркулюючих злуцених ендотеліоцитів перевищувала норму у всіх групах хворих: в 1,9 раза – в осіб з ожирінням (p<0,05); в 2,8 раза – у хворих на ХОЗЛ із нормальною масою тіла (p<0,01); в 3 рази - у хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла (p<0,01); в 4,2 рази – у пацієнтів з ХОЗЛ та ожирінням (p<0,001); в 2,6 раза - у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла (p<0,01).

У хворих на ХОЗЛ із ожирінням рівень ET-1, sVCAM-1 та кількість циркулюючих злуцених ендотеліоцитів були найвищими, вірогідно відрізняючись від відповідних показників в інших групах обстежених.

Доведено, що одним із ендотеліальних біомаркерів є NO, рівень якого за наявності ЕД зменшується. Проте, внаслідок короткого періоду напіврозпаду NO в плазмі крові визначають рівень його метаболітів (нітритів/нітратів) та нітрозильованих білків. Відомо, що нітрити є надійним маркером ендотеліальної продукції NO. Встановлено, що до 70-90% нітриту в плазмі походить від активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS). Інші дослідження показали, що плазмовий рівень нітриту поступово зменшується зі збільшенням серцево-судинного ризику. Окрім того доведено, що пригнічення NOS призводить до істотного зниження плазмової концентрації нітриту. На відміну від нітриту, рівень нітратів у плазмі крові не змінюються [7].

Щодо вмісту метаболітів NO (нітратів/нітритів) у сироватці крові слід відзначити, що він вірогідно зменшувався в порівнянні з нормальними показниками: на 34,1% (p<0,05) – в осіб із ожирінням, на 37,8% (p<0,05) - у хворих 3-ї групи, на 23% - у хворих 4-ї групи, в 2,5 раза - у хворих 5-ї групи і на 41,6% (p<0,05) - у хворих 6-ї групи. При цьому у хворих на ХОЗЛ із ожирінням зазначений показник був меншим за такий у пацієнтів з нормальною масою тіла на 34,6% (p<0,05), у пацієнтів з надмірною масою тіла – на 47,2% (p<0,001), у пацієнтів з дефіцитом маси тіла – на 30,4% (p<0,05).

Відомо, що жирова тканина, особливо вісцеральний жир, є джерелом продукції різних біологічно-активних речовин, зокрема адипокінів, які призводять до розвитку системного запалення, що в свою чергу, є причиною пошкодження ендотелію та розвитку ЕД [4]. Тому, напевно, за наявності системного запалення, яке обумовлено ХОЗЛ та ожирінням, відбувається більш виражене пошкодження ендотелію і розвиток ЕД.

Системне запалення, яке розвивається при ХОЗЛ, має двонаправленість щодо ендотеліальної дисфункції – може бути пусковим механізмом її розвитку і критерієм тяжкості. Повідомляється про аномалії у функціонуванні ендотелію судин у хворих на ХОЗЛ, що спричиняє підтримку взаємозв'язку між ХОЗЛ і серцево-судинними захворюваннями. Декілька досліджень в різних популяціях продемонстрували, що незначне підвищення плазмового СРБ є надійним предиктором майбутніх серцево-судинних подій [7,9]. У дослідженні Clarenbach C.F. та співавт. [5] встановлений негативний взаємозв'язок між рівнем СРБ та вазодилатацією, що підтверджує, як і ряд інших досліджень, вплив системного запалення на функціональний стан ендотелію [6].

При оцінці показників системного запалення, зокрема рівня СРБ, нами встановлено, що у



хворих на ХОЗЛ із дефіцитом маси тіла та ожирінням цей показник був найвищим, але достовірно не відрізнявся від інших груп хворих на ХОЗЛ ( $p > 0,05$ ), окрім хворих 4-ї групи, в яких він був вірогідно (на 26,6%,  $p < 0,05$ ) меншим за такий у хворих 5-ї групи.

### Висновки

1. Перебіг ХОЗЛ у хворих з різним нутритивним статусом характеризується розвитком ендотеліальної дисфункції, найбільш вираженої у хворих на ХОЗЛ із ожирінням, що проявляється найістотнішим підвищенням рівня ET-1, sVCAM у сироватці крові та кількості циркулюючих злушених ендотеліоцитів за максимального зменшення вмісту метаболітів монооксиду нітрогену (нітратів/нітритів) у крові.

2. Вагомим чинником розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ є наявність системного запалення, одним із маркерів якого є вміст С-реактивного білку в сироватці крові, збільшення якого спостерігається у всіх групах хворих на ХОЗЛ незалежно від нутритивного статусу.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень є вивчення взаємозв'язків між системним запаленням, ендотеліальною дисфункцією та дисбалансом адипокінів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

### Література

1. Жила О.В. Роль курения в развитии системной вазомоторной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ / О.В. Жила., Н.Л. Шапорова, М.А. Меншутина [и др.] // Земский врач. – 2012. – № 15. – С. 67-69.
2. Козубова Н.А. Вазорегулирующая функция эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и возможности ее медикаментозной коррекции / Н.А. Козубова, А.Ю. Гичкин, В.Е. Перлей // Вестник современной и клинической медицины. – 2010. – Т. 4, вып. 3. – С. 21-26
3. Ozben B. Acute exacerbation impaires endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease / B. Ozben, E. Eryuksel, A.M. Tanrikulu [et al.] // Turk Kardiyol Dern Arş. – 2010. – Vol. 38. – P. 1-7.
4. Chudek J. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction / J. Chudek, A. Wiecek // Pharmacological Reports. – 2006. – Vol. 58. – P. 81-88
5. Clarenbach C.F. Determinants of endothelial function in patient in COPD / C.F. Clarenbach, O Senn, N. A. Sievi [et al.] // Eur Respir J. – 2013. – Vol. 42. – P. 1194-1204.
6. Eickhoff F. Determinants of systemic vascular function in patient with stable COPD / F. Eickhoff, A. Valipour, D. Kiss [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care med. – 2008. – Vol. 178. – P. 1211-1218.
7. Haghjooyejavanmard S. Haghjooyejavanmard S. Endothelial function and dysfunction: clinical significance and assessment / S. Haghjooyejavanmard, M. Nematbakhsh // J. of Res. in Med. Scien. – 2008. – Vol. 13. – P. 207-221.
8. Peinado V.I. Pulmonary vascular involvement in COPD / V.I. Peinado, S. Pizarro, J.A. Barbera // Chest. – 2008. – Vol. 134. – P. 808-814.
9. Versari D. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease / D. Versari, E. Daghini, A. Virdis // Diabetes care. – 2009. – V. 32. – P. 314-321

### Реферат

#### ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА

Ступницкая А.Я.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, эндотелиальная дисфункция, системное воспаление.

Цель исследования. Изучить маркеры функционального состояния эндотелия у больных хроническим обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от нутритивного статуса пациента и системного воспаления. Материалы и методы. Обследовано две группы лиц с нормальной функцией дыхания (7 человек с нормальной массой тела и 8 с ожирением), а также больные ХОБЛ с нормальной массой тела (8 пациентов), с избыточной массой тела (12 пациентов), с ожирением (18 пациентов) и с дефицитом массы тела (7 больных). Исследовали функциональное состояние эндотелия по содержанию в крови стабильных метаболитов оксида азота, енолетину-1 (ЭТ-1), количеством циркулирующих в крови слущенных эндотелиоцитов и растворимой формы молекулы адгезии эндотелия сосудов первого типа (sVCAM-1). Определяли уровень С-реактивного белка в сыворотке крови (СРБ). Результаты. Уровень ЭТ-1 и sVCAM-1 в сыворотке крови значительно возрастал во всех группах больных ХОБЛ и у лиц с ожирением по сравнению с здоровыми лицами ( $p < 0,01$ ). Количество циркулирующих слущенных эндотелиоцитов превышало норму во всех группах больных ( $p < 0,01$ ). Уровень метаболитов NO (нитратов / нитритов) в сыворотке крови достоверно уменьшался по сравнению с нормальными показателями: на 34,1% ( $p < 0,05$ ) - у лиц с ожирением, на 37,8% ( $p < 0,05$ ) - у больных с нормальной массой тела, на 23% - у больных с избыточной массой тела, в 2,5 раза - у больных с ожирением и на 41,6% ( $p < 0,05$ ) - у больных с дефицитом массы тела. Уровень СРБ у больных ХОБЛ с дефицитом массы тела и ожирением был высоким. Выводы. Течение ХОБЛ у больных с различным нутритивным статусом характеризуется развитием эндотелиальной дисфункции, весомым фактором которого является наличие системного воспаления, наиболее выраженного у больных ХОБЛ с ожирением.

### Summary

#### ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DEPENDING ON NUTRITIONAL STATUS

Stupnitsky A.Ya.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, systemic inflammation.

The purpose of the study is to examine markers of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), depending on the patient's nutritional status and systemic inflammation. Materials and methods. The study involved two groups of patients with normal respiratory

function (7 persons with normal weight and 8 obese persons) and COPD patients with normal body weight (8 patients), overweight (12 patients), obesity (18 patients) and underweight (7 patients). The functional status of the endothelium was studied by the blood content of the stable NO metabolite, endothelin-1 (ET-1), the number of cast-off endotheliocytes in circulating blood, and soluble form of adhesion molecules of vascular endothelium of the first type (sVCAM-1). The level of C-reactive protein in blood serum (CRP) was determined as well. Results. The level of ET-1 and sVCAM-1 in blood serum was significantly increased in all groups of the patients with COPD and in obese persons compared with healthy subjects ( $p < 0.01$ ). The number of circulating cast-off endotheliocytes was above normal in all groups of the patients ( $p < 0.01$ ). Level of NO metabolites (nitrate / nitrite) in blood serum was significantly decreased compared with normal. Conclusions. The course of COPD in the patients with different nutritional status is characterized by the development of endothelial dysfunction, which is associated with the presence of systemic inflammation, most pronounced in patients with COPD and obesity.