

© С. І. Треумова

УДК 616. 23/. 24 + 616. 12/. 13

С. І. Треумова

РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ, ПРОСТАЦИКЛІНУ В ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ (Огляд літератури)

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими на тему «Запальні та незапальні хвороби органів і систем людини, що формуються під впливом екологічних, стресових, імунних, метаболічних, інфекційних факторів. Стан гомеостазу, гемодинаміки при застосуванні традиційних та нетрадиційних засобів лікування». Державний реєстраційний номер 0198И000134.

Найбільше місце серед бронхолегеневої патології займає хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). За визначенням робочої групи Асоціації фтизіатрів і пульмонологів України, 2004, ХОЗЛ – це хронічне запальне захворювання, переважно з ураженням периферійних відділів респіраторної системи, з розвитком емфіземи, яка проявляється, незворотною бронхіальною обструкцією, прогресуючим характером з виходом в легеневу недостатність і хронічне легеневе серце [19].

В усьому світі відмічається збільшення захворюваності на ХОЗЛ. Воно є руйнівною патологією, що значно погіршує якість життя хворих і є величезним соціально-економічним тягарем. Це обумовлено значним забрудненням довкілля автотранспортом, промисловістю, незадовільними соціально-побутовими умовами, особливо палінням. Так, за останні п'ять років захворювання збільшилося на 25 % у чоловіків і на 61 % – у жінок, особливо в популяції після 40 років [18, 5]. Значно збільшилась смертність у хворих на ХОЗЛ. Так, експерти ВООЗ зазначають, що від цієї недуги помирають щорічно близько 3 млн. осіб. Це значно більше, ніж від раку молочної залози, цукрового діабету. За прогнозами фахівців до 2020 року ХОЗЛ посідає 3-є місце в структурі причин смертності, зростає її тяжкий перебіг, збільшується стійка непрацездатність [5, 19]. Захворювання діагностується несвоєчасно, що свідчить про малоефективне лікування [3]. Табакопаління, яке являється основною причиною ХОЗЛ і рака легень залишається легальним. Так, відмова від паління на 10 років приводить до зниження ризику смерті від ХОЗЛ до рівня, відповідного у осіб, які ніколи не палили. За даними Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшиної [20] витрати коштів на лікування ХОЗЛ в 2,2 рази перевищують витрати при астмі, що обумовлено частим стаціонарним лікуванням та соціальними витратами. Згідно прогностичних даних ВООЗ до 2020 року затрати на ХОЗЛ займають 5 місце в світі

за соціально-економічними показниками. В зв'язку з цим збільшилась кількість хворих на хронічне легеневе серце (ХЛС), як ускладнення ХОЗЛ, летальність серед якого становить 67% і посідає третє місце після артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця, зокрема серед причин смерті людей старше 50 років [5].

Актуальність даної проблеми визначена міжнародними експертами в документі Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, прийнятому у вересні 2000 року на конгресі Європейського респіраторного товариства [21]. Визначений Всесвітній день боротьби з ХОЗЛ, астмою, Всесвітній день спірометрії.

В останні роки в патогенезі ХОЗЛ приділяють велику увагу вивченню стану ендотеліальної дисфункції (ЕД), як патогенетичної ланки цього захворювання [17, 74, 25, 3]. Дисфункція ендотелію проявляється порушенням його вазоконстрикторної та вазодилатуючої функції, що здійснюється через продукцію релаксуючих і констрикторних речовин, які впливають на підлеглий гладко-м'язовий шар. У регуляції судинного опору ключову роль відіграє оксид азоту, який синтезується із амінокислоти α -аргініну під дією NO-синтетази.

У дослідженнях В. В. Братуся, 2003 [1], Л. І. Осадчого, 2005 [12] повідомляється, що при зменшенні ендогенного вазодилатуючого медіатора оксиду азоту у хворих розвивається артеріальна гіпертензія. Ними висловлюється і інша думка відносно гіпертензії, що при тривалому перебігу настає зменшення α -аргініну, субстрату NO. Підтвердження цього є дослідження, в яких використовували амінокислоту для зниження артеріального тиску [9]. Зниження концентрації NO шляхом призначення інгібіторів NO-синтетази призводить до підвищення артеріального тиску [24].

Оксид азоту може впливати на артеріальний тиск і через вплив на ниркові судини. Так, дослідженнями М. Lajemi, С. Labat, S. Gautier, 2001; Х. М. Маркова 2001 [23, 6] показано, що NO являється фізіологічним антагоністом ангіотензину-II, викликає модифікацію натрійурезу, а також змінює екскрецію реніну. Можливо, гіпертензія і сприяє тяжкій нирковій недостатності при якій знижується нирковий кліренс природного інгібітора NO-синтетази-N, N-діметіларгініна [22]. Оксид азоту приймає участь у регуляції розподілу кровоплину у відповідь на

метаболические нарушения. У зв'язку з метаболічними змінами при недостатності кровообігу ендотелій не може достатньо продукувати NO для їх корекції [13]. Звісно, що оксид азоту відіграє важливу роль у нейтралізації агресивних радикалів супероксиду, які особливо накопичуються у хворих на інфаркт міокарда [13], ХОЗЛ [15], це допомагає захистити судинну систему, міокард, бронхи, легені та сприяє відновленню їх функцій. Кисневі радикали приводять до звуження судин, підвищуючи в них тиск. Збільшене їх формування веде до зменшення NO-продукуючої активності. Важливим є і те, що супероксидний аніон O_2^- взаємодіє з NO і утворює пероксинітрит, який є дуже стійким і високотоксичним, руйнує ДНК, викликає апоптоз [8]. Оксид азоту інгібує ріст судинних гладко-м'язових клітин і агрегацію тромбоцитів [11], а також експресію і адгезію нейтрофілів до ендотелію [7]. Одним із механізмів адгезії являється інактивація аніонів супероксиду. Аніони супероксиду сприяють адгезії лейкоцитів до судинного ендотелію, звільнюють аніони супероксиду із активованих поліморфонуклеарних лейкоцитів, що відмічається в патогенезі серцево-судинних захворювань [10]. Доведено, що інтенсивність показників ЕД за рахунок оксиду азоту залежить від віку хворих [14].

Визначення метаболітів NO у конденсаті видихуваного повітря [2] використав для оцінки NO-реактивності дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму. Встановлено, що надлишок утвореного у цих хворих NO погіршує алергічне запалення дихальних шляхів, пригнічуючи продукцію Т-хелперами інтерферону, збільшуючи кількість T_2 -хелперів і інтерлейкіна-4, які необхідні для експресії IgE, IL-5.

Сучасні дослідження показують, що вже на ранній стадії розвитку ХОЗЛ можуть відмічатися порушення функції ендотелію [16]. У хворих на бронхолегеневу патологію важливе місце в ендотеліальній дисфункції займають ендотеліальні вазодилататори – зниження синтезу метаболітів NO, що приводить до підвищення судинно-легеневого опору за рахунок переважної дії вазоконстрикторних агентів. У осіб, які тривало на протязі багатьох років хворіють на обструктивне захворювання легень розвивається, як ускладнення, легеневе серце.

Другим важливим ендотеліальним вазодилатором являється простациклін, який утворюється із простациклін-синтетази. Особливо багато його виділяють судини легень, тому в артеріальній крові його значно більше, ніж у венозній. Простациклін попереджає адгезію тромбоцитів і надає судинно-розширюючий ефект, розслабляючи гладкі м'язи судин, викликає їх дилатацію, знижує артеріальний тиск, володіє антиаритмічною і протизапальною дією.

Приведені дані свідчать, що оксид азоту займає значне місце в розвитку ЕД, в тому числі у хворих на ХОЗЛ, серцево-судинну патологію. Так, за нашими дослідженнями у хворих бронхолегеневою патологією, навіть на ранньому етапі ХОЗЛ_{II} ст., коли немає розвитку ХЛС, рівень оксиду азоту був знижений і склав $30,2 \pm 0,8$ мкмоль/л в порівнянні з групою здорових осіб – $38,3 \pm 0,8$ мкмоль/л ($P < 0,01$). Особливо у хворих на ХЛС в стадії декомпенсації – $18,1 \pm 1,8$ мкмоль/л ($P < 0,01$).

Вивчення цих змін має практичне значення в роботі комплексної терапії хворих на бронхолегеневу, серцево-судинну патологію.

Література

- Братусь В. В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма / В. В. Братусь // Укр. кардіол. журн. – 2003. – Т. 14, № 4. – С. 3-10.
- Гельцер Б. И. Определение метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха как способ оценки NO-реактивности дыхательных путей у больных БА / Б. И. Гельцер, Е. Е. Петешева // Тер. арх. – 2003. – № 10. – С. 91-94.
- Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Consilium Medicum Ukraina. – 2008. – № 11. – С. 38-40.
- Кароли Н. А. Эндотелиальная дисфункция и её клиническое значение у больных ХОБЛ // Н. А. Кароли, А. И. Ребров // Клин. мед. – 2005. – № 9. – С. 10-16.
- Конопльова Л. Ф. Хронічне легеневе серце / Л. Ф. Конопльова, Ю. В. Руденко // Внутрішня медицина: Підручник: У 3 т. – Т. 2. За ред. проф. К. М. Амосової. – К.: Медицина, 2009. – С. 158-178.
- Марков Х. М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система / Х. М. Марков // Успехи физиол. наук. – 2001. – № 3. – С. 49-65.
- Марков Х. М. Возрастные особенности коронарных эффектов NO / Х. М. Марков, С. В. Надирашвили // Рос. педиат. журн. – 2004. – № 4. – С. 17-21.
- Марков Х. М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия / Х. М. Марков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2005. – № 4. – С. 5-9.
- Марков Х. М. Роль оксида азота в терапии болезней сердца / Х. М. Марков // Кардиология. – 2006. – № 8. – С. 86-94.
- Мойбенко О. О. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань / О. О. Мойбенко, В. Ф. Сагач // Фізіол. журн. – Т. 50, № 1. – С. 11-30.
- Нетяженко В. З. Дигідропіридинові антагоністи кальцію тривалої дії у хворих на артеріальну гіпертензію та ІХС / В. З. Нетяженко, О. М. Барна / Мистецтво лікування. – 2003. – № 4. – С. 54-58.
- Осадчий Л. И. NO-зависимый механизм адреноргической реакции системной гемодинамики / Л. И. Осадчий, Г. В. Балужева // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. – 2005. – № 8. – С. 124-126.
- Попович М. М. Изменения активности эндотелиновой системы при экспериментальной недостаточности сердца / М. И. Попович, В. А. Кобец // Кардиология. – 2005. – № 8. – С. 33-36.

14. Редчиць І. В. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку хронічного легеневого серця у хворих похилого і старечого віку / І. В. Редчиць, С. І. Треумова // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародним участям. – Санкт-Петербург. – 2011. – С. 115.
15. Треумова С. І. Антиоксидантна забезпеченість організму і стан переокислення ліпідів у больових с синдромом хронічного легочного серця, показателі функціональної ролі ендотеліа / С. І. Треумова // Актуал. пробл. сучасн. мед. – Полтава. – 2004. – № 1(7). – С. 74-76.
16. Треумова С. І. Уровень метаболітів оксиду азоту у больових с синдромом хронічного легочного серця // Пробл. екології та мед. – 2005. – Т. 9. – № 3-4. – С. 35-36.
17. Треумова С. І. Клініко-патогенетична роль ендотеліальної дисфункції в розвитку хронічного легеневого серця у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / С. І. Треумова // Укр. медичний часопис. – 2011. – № 3. – С. 184-185.
18. Чучалин А. Г. Хронические обструктивные болезни легких / А. Г. Чучалин. – М. : ЗАО «Издательство Бином». – 2000. – 512 с.
19. Фещенко Ю. І. Хронические обструктивные заболевания легких: классификация, диагностика, лечение / Ю. І. Фещенко, В. К. Гаврисюк // Ліки України. – 2004. – № 7-8. – С. 22-25.
20. Фещенко Ю. І. Схожість та відмінність бронхіальної астми та ХОЗЛ / Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина // Нова медицина. – 2006. – № 1 (24). – С. 20-21.
21. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. – NHLBI: WHO Worksop, 2001, – 19 p.
22. Cooke J. P. Nitric oxide and angiogenesis / J. P. Cooke, D. W. Losordo // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 2133-2138.
23. Lajemi M. Angiotensin II type 1 receptor 153 A/G and 1166 A/C gene polymorphism and increase in aortic stiffness with age in hypertensive subject / M. Lajemi, C. Labat, S. Gautier // Journal Of Hypertension. – 2001. – Vol. 19. – P. 407-413.
24. Xie L. Vasodilatation function in eider hypertensives with and without diabetes mellitus / L. Xie, V. Var, P. Li // Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – Suppl. 4. – P. 162.
25. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. G. N. Agusti, A. Noguera, I. Sauleda [et al] // Eur. Respir. J. – 2003 – Vol. 21. – P. 347-360.

УДК 616. 23/24 + 616. 12/. 13

РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ, ПРОСТАЦИКЛІНУ В ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ

Треумова С. І.

Резюме. В останні роки в патогенезі бронхолегеневої та серцево-судинної патології велику увагу приділяють вивченню стану ендотеліальної дисфункції (ЕД), як патогенетичної ланки цих захворювань.

Вивчені літературні дані з клініко-патогенетичної ролі ЕД, порушення її вазодилатуючої функції, серед якої ведучими являються оксид азоту, простациклін.

Проведений аналіз показав, що оксид азоту, простациклін займають значне місце в розвитку ЕД, в тому числі у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, серцево-судинну патологію. Зниження метаболітів NO, простацикліну приводить до підвищення судинно-легеневого опору, розвитку хронічного легеневого серця, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця.

Вивчення цих змін має практичне значення в розробці комплексної терапії хворих на бронхолегеневу, серцево-судинну патологію.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ендотеліальна дисфункція, оксид азоту, простациклін, артеріальна гіпертензія.

УДК 616. 23/24 + 616. 12. /13

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА, ПРОСТАЦИКЛИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЇ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЇ ПАТОЛОГІЇ

Треумова С. І.

Резюме. В последние годы в патогенезе бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологии большое значение уделяют изучению состояния эндотелиальной дисфункции (ЭД), как патогенетического звена этих заболеваний.

Изучены литературные данные с клинко-патогенетической роли ЭД, нарушение её вазодилатирующей функции, среди которой ведущими являются оксид азота, простациклин.

Проведенный анализ показал, что оксид азота, простациклин занимает значительное место в развитии ЭД, в том числе у больових с хроническим обструктивным заболеванием легких, сердечно-сосудистой патологией. Снижение метаболитов NO, простациклина приводит к повышению сосудисто-легочного сопротивления, развитию хронического легочного сердца, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца.

Изучение этих изменений имеет практическое значение в разработке комплексной терапии больових с бронхолегочной, сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, простациклин, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

UDC 616. 23/24 + 616. 12/13

The Role of Nitric Oxide and Prostacyclin in the Pathogenesis of Bronchopulmonary and Cardiovascular Pathology

Treumova S. I.

Summary. Chronic Obstructive Lung Disease (COLD) is the major factor in the development of bronchopulmonary pathology. According to the definition, given by the workgroup of the Ukrainian Association of Phthisiatricians and Pulmonologists, 2014, the COLD is the chronic inflammatory disease, affected mainly the peripheral parts of respiratory system, followed by the emphysema, which is developed into nonreversible bronchial obstruction and with progressive character resulted in the development of pulmonary insufficiency and chronic cor pulmonale (CCP).

The number of COLD cases is increasing worldwide, as well as the considerable increase of a death rate. Thus, according to prognoses of the specialists, the COLD will take the 3rd place in the structure of the reasons of mortality up to 2020; its severe clinical course is rising and persistent inability to work is increasing. Smoking, which is the major reason of COLD and cancer of lungs, continues to be legal. Thus, the refusal to smoke over a period of 10 years will reduce the risk of COLD death to the rate, appropriate to the individuals, who never smoke. The number of patients with cor pulmonale (CP), which is considered the COLD complication, has increased. Its lethality constitutes 67 % and takes the third place after the arterial hypertension and ischemic heart disease.

The actuality of this problem has been determined by the international experts in the document, named "Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease", approved in September, 2000 at the Congress of European Respiratory Association.

Lately, in the pathogenesis of bronchopulmonary and cardiovascular pathology a considerable attention has been paid to the study of condition of endothelial dysfunction (ED) as pathogenetic component of these diseases. The endothelium dysfunction becomes apparent by the malfunction of its vasoconstrictive and vasodilative function. The reference data as for vasodilative dysfunction, caused by nitric oxide and prostacyclin, have been studied by us.

The analysis showed, that nitric oxide (NO) and prostacyclin take the considerable place in the development of the ED, as well as in the patients with Chronic Obstructive Lung Disease and cardiovascular pathology. Thus, under the decrease of endogenous vasodilative nitric oxide mediator during the prolonged clinical course, α -arginine and substrate of nitric oxide is decreasing, and arterial hypertension and ischemic heart disease is developing. The cardiovascular system is in the constant NO-dependent tonus and its disorder is to be considered while determine the features of hypertension cause, including affection of target organs. Nitric oxide participates in the regulation of blood flow distribution in response to metabolic dysfunction. Due to metabolic changes under the insufficient blood flow, endothelium fails to produce enough NO to correct them. It is obvious that nitric oxide plays the significant role in the neutralization of aggressive radicals of superoxide, which especially are accumulated in the patients with myocardial infarction and COLD. It helps to protect the vascular system, myocardium, bronchi, lungs, and facilitates the restoration of their functions. Nitric oxide inhibits growth of vascular unstriped – muscled cells and aggregation of platelets, as well as ecopression and adhesion of neutrophils to endothelium. Detection of metabolites in NO-condensate of expired air is used to estimate the NO-reactivity of respiratory tracts in the patients with bronchial asthma. It is determined, that excess of generated NO in the organism of these patients worsen allergic inflammation of respiratory tracts, inhibiting the production by T-helpers of interferon, increasing the number of T₂-helpers and interleukine-4, which are essential for expression of Ig E, IL-5. State-of -the-art researches show that just at the early stage of COLD development the dysfunction of endothelium may become evident. Endothelial vasodilators plays a significant role in the endothelial dysfunction in patients with bronchopulmonary pathology, as they decrease synthesis of NO-metabolites, which leads to increase of vascular – pulmonary resistance due to predominant activity of vasoconstrictive agents. Individuals, who have been suffering from obstructive lung disease for a long time, have an aftereffect in the form of cor pulmonale.

Another important endothelial vasodilator is prostacyclin, which is formed from the prostacyclin- synthetase. Prostacyclin prevents from adhesion of platelets and has a vasorelaxant effect, relaxing smooth muscles of vessels, causes their dilatation, decrease blood arterial pressure, has anti-arrhythmic and anti-inflammatory effect.

Given data indicate that nitric oxide plays a significant role in the development of ED, in the patients with COLD and cardiovascular pathology in particular.

Thus, according to our researches, the level of nitric oxide was decreased and constituted $30,2 \pm 0,8$ mcmole/l in patients with bronchopulmonary pathology, even at the early stage of the COLD of II degree, when the development of CCP is not evident, in comparison with group of healthy individuals with the level of nitric oxide of $38,3 \pm 0,8$ mcmole/l ($p < 0,01$). The level of nitric oxide in patients with CCP in the stage of decompensation, was of $18,1 \pm 1,8$ mcmole/l ($p < 0,01$).

The analysis of such changes is of practical importance in the elaboration of complex therapy of patients with bronchopulmonary and cardiovascular pathology.

Key words: Chronic Obstructive Lung Disease, endothelial dysfunction, nitric oxide, prostacyclin, arterial hypertension, ischemic heart disease.

Рецензент – проф. Казаков Ю. М.

Стаття надійшла 9. 09. 2013 р.