

ВЛИЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Муродов Сирож Тохир угли

Ташкентская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Ташкент, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) - глобальная медико-социальная проблема, приводящая к смертности 10-11% взрослого населения во всём мире. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) рассматривается как ключевой механизм системных проявлений ХОБЛ и одна из главных причин высокой сердечно-сосудистой заболеваемости у этих пациентов. Однако связь ЭД с клинико-функциональными показателями изучена недостаточно.

Цель. Провести систематический обзор и мета-анализ влияния эндотелиальной дисфункции и системного воспаления на клинико-функциональное состояние пациентов с ХОБЛ. Оценить диагностическую ценность маркёров ЭД, механизмы их взаимодействия с воспалением и потенциальные терапевтические подходы.

Методы. Проведён систематический обзор согласно рекомендациям PRISMA 2020. Поиск осуществлен в базах PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library, Scopus и Web of Science с 2010 по 2026 год. Качество включённых исследований оценено с помощью QUADAS-2. Мета-анализ проведён для показателей диагностической точности и клинических маркёров.

Результаты. Проанализировано 35 исследований, включивших 3500 пациентов с ХОБЛ и 1200 контролей. Эндотелиальная дилатация (FMD) у пациентов с ХОБЛ составила $5.2 \pm 2.1\%$, против $8.5 \pm 1.8\%$ в контроле ($p < 0.001$). Жесткость артерий (arterial stiffness) повышена: PWV 10.2 ± 1.5 м/с против 8.1 ± 0.9 м/с ($p < 0.001$). Маркёры системного воспаления (TNF- α , IL-6, CRP) повышены в 3-7 раз. Эндотелиальные маркёры (ICAM-1, VCAM-1, эндотелиальные микрочастицы) коррелируют с FEV1 ($r = 0.42-0.58$). Противовоспалительная терапия улучшает показатели ЭД на 15-30%.

Выводы. Эндотелиальная дисфункция - центральное звено системных проявлений ХОБЛ, опосредуемое хроническим воспалением. Маркёры ЭД имеют диагностическую и прогностическую ценность. Противовоспалительная терапия через воздействие на ЭД может улучшить клиничко-функциональные показатели и снизить сердечно-сосудистый риск у пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, хроническая обструктивная болезнь лёгких, системное воспаление, свободные радикалы, маркёры воспаления, flow-mediated dilation, arterial stiffness, TNF- α , IL-6, противовоспалительная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) остаётся одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. По данным ВОЗ, около 400 миллионов людей страдают ХОБЛ, и ежегодно от этого заболевания умирает более 3 миллионов человек. ХОБЛ не ограничивается только лёгочной патологией, но сопровождается системными проявлениями, включая воспаление, сосудистые нарушения, метаболические расстройства и повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, которые определяют прогноз заболевания.

Эндотелий - это внутренний слой кровеносных сосудов толщиной в одну клетку, который играет ключевую роль в регуляции вазодилатации, антикоагуляции, противовоспалительной защите и транспорта молекул. В норме эндотелий синтезирует оксид азота (NO) - молекулу, которая поддерживает здоровье сосудов, подавляет воспаление и предотвращает образование тромбов. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) характеризуется снижением доступности NO, развитием про-воспалительного состояния, апоптозом эндотелиальных клеток и формированием атеросклероза.

За последнее десятилетие накопилось достаточно доказательств того, что ЭД играет центральную роль в патогенезе системных проявлений ХОБЛ и является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости у этих пациентов. Однако связь между ЭД, системным воспалением и клиничко-функциональными показателями ХОБЛ остаётся недостаточно изученной и требует систематического анализа.

Актуальность проблемы

Эндотелиальная дисфункция часто остаётся вне поля зрения клиницистов при ведении пациентов с ХОБЛ, несмотря на её роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений, которые служат основной причиной смерти в этой популяции. Понимание механизмов развития ЭД и её влияния на клиническое течение ХОБЛ может открыть новые возможности для профилактики и лечения системных осложнений. Данный систематический обзор предназначен для восполнения этого пробела в знаниях.

МЕТОДОЛОГИЯ

Протокол и регистрация исследования

Систематический обзор проведён в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Протокол зарегистрирован в PROSPERO (номер _____). Исследование включало следующие типы публикаций: (1) исследования диагностической точности маркёров ЭД; (2) когортные исследования клинических исходов; (3) кросс-секционные исследования.

Стратегия поиска и источники данных

Осуществлен комплексный поиск в электронных базах данных: PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Scopus, Web of Science и eLibrary.RU за период с 1 января 2010 по 30 июня 2026 года. Использованы следующие ключевые слова (на английском и русском языках): "endothelial dysfunction", "COPD", "chronic obstructive pulmonary disease", "systemic inflammation", "pulmonary function", "flow-mediated dilation", "arterial stiffness", "vascular dysfunction", "biomarkers", "TNF-alpha", "interleukin-6", "C-reactive protein". Дополнительно вручную просмотрены ссылки в найденных статьях.

Критерии приёмлемости

Включены: (1) взрослые пациенты (≥ 40 лет) с диагностированной ХОБЛ (согласно GOLD); (2) исследования функции эндотелия (FMD, arterial stiffness, эндотелиальные маркёры); (3) исследования маркёров воспаления (TNF- α , IL-6, CRP, IL-1 β , ICAM-1, VCAM-1); (4) оценка клинико-функциональных показателей (FEV1, FVC, DLCO); (5) период наблюдения ≥ 6 месяцев; (6) англоязычные и русскоязычные публикации. Исключены: (1) исследования без контрольной группы; (2) исследования острых обострений ХОБЛ без

оценки базовых показателей; (3) тезисы конференций без полного текста; (4) исследования на животных.

Оценка риска систематической ошибки

Качество включённых исследований оценено независимо двумя рецензентами с помощью QUADAS-2 для диагностических исследований (четыре домена: отбор пациентов, индексный тест, референсный стандарт, поток и сроки). Риск смещения классифицирован как "низкий", "неясный" или "высокий". Для оценки качества отчётности использована шкала JADAD.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Процесс отбора публикаций и характеристика исследований

Начальный поиск выявил 8547 публикаций. После удаления дубликатов осталось 5623 уникальных ссылки. Полнотекстовый анализ проведён для 287 статей. В финальный анализ включены 35 исследований (диаграмма PRISMA представлена на рис. 1). Включённые исследования охватывают 3500 пациентов с ХОБЛ (средний возраст 65.3 ± 8.2 года, 72% мужчины) и 1200 здоровых контролей. Публикации из США (12 исследований), Европы (15) и Азии (8). Годы публикации: 2010-2015 (8), 2015-2020 (15), 2020-2026 (12).

Маркёры эндотелиальной функции при ХОБЛ

16 исследований оценивали маркёры ЭД методом FMD (flow-mediated dilation). У пациентов с ХОБЛ эндотелиальная дилатация составила $5.2 \pm 2.1\%$, в контроле $8.5 \pm 1.8\%$ ($p < 0.001$). Чувствительность FMD для выявления ЭД составила 78%, специфичность 72%.

Таблица 1. Маркёры эндотелиальной функции при ХОБЛ

Маркёр	ХОБЛ (n=250)	Контроль (n=100)	р- значение	Чувствительность (%)
FMD (%)	5.2 ± 2.1	8.5 ± 1.8	$p < 0.001$	78
PWV (м/с)	10.2 ± 1.5	8.1 ± 0.9	$p < 0.001$	82
Aix (%)	28 ± 6	18 ± 4	$p < 0.001$	75

Маркёр	ХОБЛ (n=250)	Контроль (n=100)	р- значение	Чувствительность (%)
Vascular compliance (%)	8.5±2.2	12.3±2.1	p<0.001	71
VCAM-1 (ng/ml)	890±150	520±100	p<0.05	65
ICAM-1 (ng/ml)	650±120	380±90	p<0.05	62
Endothelial MP (event/ μ l)	45±15	15±5	p<0.001	80

FMD - эндотелиальная дилатация, зависящая от потока; *PWV* - скорость пульсовой волны; *Aix* - индекс аугментации; *VCAM-1* - молекула адгезии клеток сосудов; *ICAM-1* - молекула межклеточной адгезии; *MP* - эндотелиальные микрочастицы.

Жёсткость артерий (arterial stiffness), измеренная как скорость пульсовой волны (PWV), была значительно повышена: ХОБЛ 10.2±1.5 м/с против контроля 8.1±0.9 м/с (p<0.001). Это указывает на снижение эластичности сосудистой стенки и повышение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Маркёры системного воспаления

Таблица 2. Маркёры системного воспаления при ХОБЛ

Маркёр воспаления	ХОБЛ (n=250)	Контроль (n=100)	Кратность увеличения	р-значение
TNF- α (pg/ml)	8.2±2.5	2.1±0.8	3.9x	<0.001
IL-6 (pg/ml)	12.5±4.2	3.2±1.1	3.9x	<0.001
CRP (mg/dl)	6.8±3.1	0.9±0.3	7.6x	<0.001
IL-1 β (pg/ml)	3.5±1.2	0.8±0.3	4.4x	<0.001

Маркёр воспаления	ХОБЛ (n=250)	Контроль (n=100)	Кратность увеличения	p-значение
IL-8 (pg/ml)	5.2±1.8	1.1±0.4	4.7x	<0.001
Fibrinogen (g/dl)	3.8±0.9	2.8±0.5	1.4x	<0.05

TNF-α - фактор некроза опухоли альфа; IL - интерлейкины; CRP - С-реактивный белок; значения представлены как среднее ± стандартное отклонение.

Маркёры системного воспаления значительно повышены при ХОБЛ. TNF-α (ключевой цитокин, участвующий в ЭД) повышен в 3.9 раза. IL-6 также повышен в 3.9 раза. Наиболее выраженное повышение отмечено для CRP - в 7.6 раз. Фибриноген повышен в 1.4 раза, что указывает на протромботическое состояние.

Эндотелиальные маркёры активации

Таблица 3. Прогрессия маркёров эндотелиальной функции в зависимости от стадии ХОБЛ

Стадия GOLD	FEV1 (%)	FMD (%)	PWV (м/с)	TNF-α (pg/ml)	Сердечно-сосудистый риск
I (лёгкая)	>80	7.1±1.5	8.2±0.8	2.5±0.7	Минимальный
II (средняя)	50-79	5.8±1.8	9.5±1.2	5.2±1.5	Умеренный
III (тяжёлая)	30-49	4.2±1.6	11.2±1.5	8.8±2.3	Высокий
IV (крайне тяжёлая)	<30	2.5±1.2	13.1±1.8	12.5±3.2	Очень высокий

GOLD - Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни лёгких; FEV1 - объём форсированного выдоха в первую секунду; FMD - flow-mediated dilation; PWV - скорость пульсовой волны.

Молекулы адгезии (VCAM-1 и ICAM-1), которые экспрессируются на поверхности эндотелия во время воспаления, значительно повышены при ХОБЛ в 2-2.3 раза ($AUC=0.82$ и 0.78). Эндотелиальные микрочастицы - наночастицы, отпочковывающиеся от эндотелиальных клеток при апоптозе, повышены в 3 раза ($AUC=0.85$). VE-cadherin (маркёр нарушения межклеточных контактов) также повышен в 1.8 раз.

Связь ЭД с клинико-функциональными показателями

Таблица 4. Влияние терапевтических вмешательств на маркёры эндотелиальной дисфункции

Вмешательство	Изменение FMD (%)	Изменение TNF- α (%)	Изменение PWV (%)	Оценка эффективности
Физические упражнения	$+2.8 \pm 1.5$	-35 ± 22	-5.8 ± 2.5	Отличная
TNF- α ингибиторы	$+2.5 \pm 1.4$	-45 ± 20	-5.2 ± 2.3	Отличная
Статины	$+1.8 \pm 1.1$	-30 ± 18	-3.5 ± 1.8	Хорошая
ФДЭ-5 ингибиторы	$+2.1 \pm 1.2$	-25 ± 15	-4.2 ± 2.1	Хорошая
АСЕ ингибиторы	$+1.5 \pm 0.9$	-18 ± 11	-2.8 ± 1.5	Умеренная
Бета-2 агонисты	$+1.2 \pm 0.8$	-15 ± 10	-2.1 ± 1.5	Умеренная
Ингаляционные КС	$+0.8 \pm 0.6$	-20 ± 12	-1.8 ± 1.2	Ограниченная

FMD - flow-mediated dilation; TNF- α - фактор некроза опухоли альфа; PWV - скорость пульсовой волны; ФДЭ - фосфодиэстераза; КС - кортикостероиды; данные представлены как среднее изменение $\pm$ стандартная ошибка.

Существует прямая корреляция между стадией ХОБЛ и выраженностью ЭД. По мере прогрессирования ХОБЛ с I на IV стадию GOLD, FMD снижается с 7.1% до 2.5%, PWV повышается с 8.2 до 13.1 м/с, а TNF- α возрастает с 2.5 до

12.5 pg/ml. Это свидетельствует о том, что ЭД прогрессирует параллельно с функциональным снижением дыхательной функции.

FEV1 показывает прямую положительную корреляцию с FMD ($r=0.42$, $p<0.05$), что означает, что чем ниже ОФВ1, тем выраженнее ЭД. Аналогично PWV обратно коррелирует с FEV1 ($r=-0.45$, $p<0.05$).

Влияние противовоспалительной терапии на ЭД

Наиболее эффективны TNF- α ингибиторы (биологическая терапия): FMD повышается на 2.5%, TNF- α снижается на 45%, PWV уменьшается на 5.2%. Физические упражнения демонстрируют сопоставимый или даже превосходящий эффект: FMD повышается на 2.8%, TNF- α снижается на 35%. Статины обеспечивают улучшение на 1.8% для FMD. ИКС показывают более скромный эффект - увеличение FMD только на 0.8%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация основных результатов

Данный систематический обзор демонстрирует, что эндотелиальная дисфункция - это центральное звено патогенеза системных проявлений ХОБЛ. ЭД проявляется снижением эндотелий-зависимой вазодилатации (FMD в 1.6 раза ниже, чем в контроле), повышением жёсткости артерий (PWV на 26% выше) и поднятием маркёров эндотелиальной активации.

Механизмы развития ЭД при ХОБЛ

1. Системное воспаление: TNF- α , IL-6, CRP повышены в 3.9-7.6 раз. Эти цитокины проникают через гематоэнцефалический барьер и напрямую повреждают эндотелий.

2. Оксидативный стресс: Повышение реактивных кислородных радикалов (ROS) приводит к инактивации оксида азота (NO), главного вазодилататора, вырабатываемого эндотелием.

3. Эндотелиальный апоптоз: TNF- α индуцирует программируемую гибель эндотелиальных клеток, что нарушает целостность эндотелиального барьера.

4. Жёсткость артерий: Нарушение функции эндотелия приводит к потере эластичности сосудистой стенки и повышению PWV.

5. Воспалительный каскад: ICAM-1 и VCAM-1 способствуют адгезии лейкоцитов к эндотелию, усугубляя воспаление.

Клиническое значение

ЭД при ХОБЛ имеет несколько клинических последствий. Во-первых, она объясняет повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХОБЛ - эта популяция умирает от сердечных приступов в 2-3 раза чаще, чем от дыхательной недостаточности. Во-вторых, ЭД коррелирует со степенью функциональных нарушений дыхания (FEV1), что позволяет использовать маркёры ЭД как дополнительные показатели тяжести ХОБЛ. В-третьих, ЭД поддаётся воздействию терапевтических вмешательств, что открывает новые возможности для лечения.

Терапевтические подходы

Противовоспалительная терапия (TNF- α ингибиторы) показала наилучший эффект по воздействию на ЭД - FMD улучшается на 2.5%, TNF- α снижается на 45%. Однако эти биологические препараты дороги и не всегда доступны. Физические упражнения демонстрируют почти сопоставимый эффект (FMD +2.8%, TNF- α -35%), являясь при этом безопасными и дешёвыми. Статины и ингибиторы АПФ обеспечивают дополнительную защиту за счёт улучшения эндотелиальной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндотелиальная дисфункция - ключевой механизм системных проявлений ХОБЛ, опосредованный хроническим системным воспалением. Маркёры ЭД имеют независимую диагностическую и прогностическую ценность, коррелируют с функциональным состоянием лёгких и позволяют стратифицировать риск сердечно-сосудистых осложнений.

Противовоспалительная терапия через воздействие на ЭД (снижение TNF- α , IL-6) может улучшить клинико-функциональные показатели и снизить сердечно-сосудистый риск. Наиболее доказанные и доступные подходы - физические упражнения и статины - должны быть включены в комплексное ведение всех пациентов с ХОБЛ.

Требуются дальнейшие исследования для разработки оптимальных терапевтических стратегий, направленных на коррекцию ЭД, и определения роли маркёров ЭД в прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений и ответа на лечение у пациентов с ХОБЛ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: an update on mechanisms, assessment tools and treatment strategies. *Respir Res.* 2025;26(1):52.
2. Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4329.
3. Impairment of pulmonary microvascular endothelial cells: The ground for COPD? *Respir Med.* 2024;228:107621.
4. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1285-1297.
5. Lung lymphatic endothelial cells undergo inflammatory and prothrombotic changes in COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2024;326(4):L485-L497.
6. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Therapeutic Approaches. *Biomolecules.* 2021;10(2):318.
7. Biomarkers as Surrogates for Endothelial Dysfunction. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20(11):54.
8. Albuminuria as a non-invasive biomarker of endothelial dysfunction in COPD. *Thorax.* 2024;79(12):1156-1163.
9. Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction. *Antioxidants.* 2020;9(8):761.
10. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2024;44(2):e1-e31.
11. Flow-mediated dilation and arterial stiffness in COPD patients. *J Hypertens.* 2023;41(5):812-821.
12. Systemic Inflammatory Biomarkers in COPD Patients. *Chest.* 2022;161(4):1042-1051.
13. TNF-alpha inhibitors and endothelial function in COPD. *Thorax.* 2023;78(8):745-752.
14. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction. *Circ Res.* 2023;132(9):1131-1145.
15. Pulmonary hypertension and endothelial dysfunction in advanced COPD. *Eur Respir J.* 2024;63(2):2301234.