

Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень: окремі аспекти медикаментозного лікування (огляд літератури)

О. І. Лемко  *A,C,E,F, Н. В. Вантюх  B,C,D

ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

хронічне обструктивне захворювання легень, ендотеліальна дисфункція, медикаментозне лікування.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 138-145

*E-mail: o.i.lemko@gmail.com

Мета роботи – дослідити загальні принципи медикаментозної корекції ендотеліальної дисфункції та їхні особливості у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

В основі розвитку хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) – певні тригерні фактори та патогенетичні процеси (хронічне запалення низької інтенсивності, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція), які є спільними для низки інших патологічних процесів, що призводять до розвитку системних позалегеневих ефектів і коморбідних станів. Особливої уваги заслуговує ендотеліальна дисфункція, яка зумовлює передусім ураження серцево-судинної системи. Тому сучасне лікування ХОЗЛ, крім затверджених протоколами препаратів, має супроводжуватися впровадженням тривалих програм ведення хворих поза періодом загострення з обов'язковим включенням медикаментозної корекції ендотеліальної дисфункції, яка б негативно не впливала на перебіг основного захворювання. Нині відомі препарати різних фармакологічних груп із позитивним впливом на функціональний стан ендотелію. З-поміж них медикаменти, що компенсують дефіцит ендотеліальних релаксуючих факторів, мають прямий вплив на рецептори ендотелію, стимулюють активність ендотеліальної синтетази оксиду азоту, запобігають дії медіаторів, які зумовлюють ендотеліальну дисфункцію, регулюють згортальну систему крові, забезпечують захист мембран клітин ендотелію або впливають на різні патогенетичні ланки основного захворювання (запальний процес, імунні порушення, дисбіоз тощо), що опосередковано сприяє зменшенню проявів дисфункції ендотелію.

Висновки. Провідна роль ендотеліальної дисфункції у формуванні коморбідної патології при ХОЗЛ, насамперед уражень серцево-судинної системи, визначає необхідність комплексного лікування таких хворих, включаючи засоби корекції ендотеліальної дисфункції, особливо у тривалих програмах ведення пацієнтів поза періодом загострення. Зважаючи на складні механізми формування ендотеліальної дисфункції, вибір засобів її корекції має бути персоналізованим і враховувати особливості перебігу основного захворювання та спектр коморбідної патології.

Key words:

chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, drug treatment.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (1), 138-145

Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: some aspects of medicinal treatment (a literature review)

O. I. Lemko, N. V. Vantiukh

The aim of the study was to analyze the professional literature concerning general principles of medicinal correction for endothelial dysfunction and their peculiarities in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

The development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is based on certain trigger factors and pathogenetic processes (chronic inflammation of low intensity, oxidative stress, endothelial dysfunction). These factors are common for a number of other pathological processes, promoting the development of systemic extrapulmonary effects and comorbid conditions. Endothelial dysfunction is of particular interest because it causes, first of all, cardiovascular system pathology. Therefore, modern treatment of COPD, in addition to the drugs approved by clinical protocols, must be supplemented by methods of endothelial dysfunction correction in the long-term management for patients beyond the exacerbation period, which at the same time have no negative effect on the disease course. At present, medicines of various pharmacological groups with a positive effect on the endothelial function are known. Among them are those ones that replenish the deficiency of endothelial relaxing factors or have a direct effect on endothelial receptors; stimulate endothelial nitric oxide synthase activation; prevent endothelial dysfunction caused by mediator influences; regulate the blood coagulation system; provide protection from endothelial cell membrane damage or affect various pathogenetic links of the disease (inflammatory process, immune disorders, dysbiosis, etc.), that indirectly reduces endothelial dysfunction.

Conclusions. The key role of endothelial dysfunction in the formation of comorbid pathology in COPD, first of all lesions of cardiovascular system, determines the necessity for complex treatment of these patient groups with additional correction of endothelial dysfunction, especially in long-term management programs beyond the exacerbation period. Given the multifactorial mechanisms of endothelial dysfunction development, the treatment choice for its correction should be personalized taking into account all the disease peculiarities and the comorbid pathology spectrum.

Эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью лёгких: некоторые аспекты медикаментозного лечения (обзор литературы)

О. И. Лемко, Н. В. Вантюх

Цель работы – исследовать общие принципы медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции и их особенности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких.

В основе развития хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) лежат определенные триггерные факторы и патогенетические процессы (хроническое воспаление низкой интенсивности, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция), общие для ряда других патологических процессов, что ведет к развитию системных внелегочных эффектов и коморбидных состояний. Особого внимания заслуживает эндотелиальная дисфункция, которая определяет прежде всего поражение сердечно-сосудистой системы. Поэтому современное лечение ХОБЛ, кроме утвержденных протоколами препаратов, должно сопровождаться внедрением долгосрочных программ ведения больных вне периода обострения с обязательным включением медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции, которая негативно не влияла бы на течение основного заболевания.

Известны препараты различных фармакологических групп с положительным влиянием на функциональное состояние эндотелия. Среди них медикаменты, которые восполняют дефицит эндотелиальных релаксирующих факторов, имеют прямое влияние на рецепторы эндотелия, стимулируют активность эндотелиальной синтетазы оксида азота, предупреждают действие медиаторов, обуславливающих эндотелиальную дисфункцию, регулируют свертывающую систему крови, обеспечивают защиту мембран клеток эндотелия или влияют на разные патогенетические звенья основного заболевания (воспалительный процесс, иммунные нарушения, дисбиоз и т. д.), что косвенно способствует уменьшению проявлений дисфункции эндотелия.

Выводы. Ключевая роль эндотелиальной дисфункции в формировании коморбидной патологии при ХОБЛ, в первую очередь поражений сердечно-сосудистой системы, определяет необходимость комплексного лечения таких больных с включением средств коррекции эндотелиальной дисфункции, особенно в долгосрочных программах ведения пациентов вне периода обострения. Учитывая сложные механизмы формирования эндотелиальной дисфункции, выбор средств ее коррекции должен быть персонализированным с учетом всех особенностей течения основного заболевания и спектра коморбидной патологии.

Ключевые слова:

хроническая обструктивная болезнь лёгких, эндотелиальная дисфункция, медикаментозное лечение.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 1(124). С. 138-145

Відомо, що з віком у людей, які страждають на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), збільшується кількість хронічних захворювань, патогенетично пов'язаних або незалежних один від одного. У фаховій літературі на позначення цього явища використовують терміни «коморбідність» (із лат. *co* – разом, *morbus* – хвороба), «поліморбідність» або «супутні захворювання». Особливої уваги потребують коморбідні стани, що пов'язані з основною патологією спільними факторами ризику і/або патогенетичними механізмами, розвиток яких збігається в часі з основним захворюванням [1–4]. Найбільш дослідженими є клінічні випадки поєднання ХОЗЛ із серцево-судинними патологіями: гіпертонічною хворобою, ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю, ендокринними та метаболічними захворюваннями (цукровий діабет, ожиріння), – а також патологіями нирок і печінки [1,5–8].

У разі встановлення спільної патогенетичної ланки таких різних хвороб слід насамперед звернути увагу на ушкодження ендотеліального шару судин. Відомо, що ХОЗЛ – патологічний процес, який тільки починається з ураження бронхо-легеневої системи, а надалі супроводжується позалегеновими проявами [1,9,10]. В основі цього явища – взаємопов'язані патогенетичні механізми: системний запальний процес низької інтенсивності, ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес тощо [5,10,11].

Мета роботи

Дослідити загальні принципи медикаментозної корекції ендотеліальної дисфункції та їхні особливості у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

Нині встановлено, що більшість хронічних внутрішніх захворювань притаманний системний запальний процес низької інтенсивності, який, на відміну від гострого процесу, не призводить до одужання, а має постійний повільний перебіг в організмі, поступово ушкоджуючи стінки судин і зумовлюючи розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД) [12–14]. Прозапальні медиатори, які виділяються клітинами ендотелію, потенціюють системні ефекти з наступним ушкодженням різних органів. У випадку розвитку ХОЗЛ спільні тригерні фактори, як-от куріння, та низка патогенетичних механізмів (системний

запальний процес, оксидативний стрес) зумовлюють підтримання хронічної бронхообструкції та пов'язаної з нею гіпоксії, а також розвиток тривалої вазоконстрикції судин бронхолегеневої системи, прискорення кровотоку, підвищення трансмурального тиску й тонуусу судин із пошкодженням ендотелію, неконтрольованою проліферацією ендотеліоцитів та адвентиціального шару, гіперплазією стінок артерій [10,15]. Тобто спочатку виникає ендотеліальна дисфункція судин малого кола кровообігу, що зумовлює підвищення судинного опору, зниження еластичності та пружності судинного каркаса [16].

Згодом наявність у системній циркуляції хворих на ХОЗЛ клітин запалення та продукованих ними прозапальних медиаторів на тлі оксидативного стресу призводить до загального пошкодження ендотелію судин із підвищенням продукції ендотеліну та тромбоксану, яке супроводжується судинним ремоделюванням, активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та розвитком насамперед коморбідної серцево-судинної патології [16,17]. Тому в більшості пацієнтів із ХОЗЛ незмінними супутниками основного захворювання стають атеросклероз, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, дисциркуляторна енцефалопатія, а головні причини їхньої смерті – інфаркт, інсульт та аритмії [1,18].

Згідно з рекомендаціями GOLD, оптимальним вибором терапії хворих на ХОЗЛ, зокрема і з супутньою кардіоваскулярною патологією, є комбінація бронхолітиків тривалої дії – М-холінолітиків і β_2 -агоністів, а також інгаляційних глюкокортикостероїдів [1]. Однак дія цих інгаляційних препаратів спрямована передусім на зменшення основних симптомів захворювання з боку бронхолегеневої системи, пригнічення локального запалення у бронхах, але має слабкий вплив на загальні патогенетичні механізми, як-от пошкодження ендотелію [19,20]. Крім того, застосування агоністів бета-рецепторів і теофіліну може зумовлювати розвиток аритмій із посиленням гіпоксемії, що поглиблює важкість ЕД [1,21].

Тому перспективи успішного контролю за перебігом ХОЗЛ полягають не тільки в корекції його клінічних симптомів, але й у розв'язанні проблеми усунення системного хронічного запалення та пов'язаної з ним ендотеліальної дисфункції для запобігання розвитку коморбідної патології [10,15,18].

Лікування ендотеліальної дисфункції передусім має включати модифікацію способу життя, що полягає в усуненні шкідливих звичок, зокрема куріння, адекватному збільшенні фізичної активності (спеціальні програми лікувальної фізкультури), обмеженні вживання солі та корекції маси тіла [22]. Зниження рівня прозапальних цитокінів, швидкості пульсової хвилі, ригідності артерій на тлі фізичних тренувань свідчить про можливість впливати за допомогою тренувальних вправ на системні ефекти захворювання, що поряд із використанням медикаментів є важливим і необхідним фактором у лікуванні таких пацієнтів [22,23].

Крім того, за наявності поєднаної патології або ризику її формування у хворих із хронічною бронхообструкцією до стандартного лікування треба додавати супутню ендотеліопротекторну медикаментозну терапію [18,24].

Нині відомі препарати різних фармакологічних груп із позитивним впливом на функціональний стан ендотелію. Спрямованість їхньої дії включає: 1) поповнення дефіциту ендотеліальних релаксуючих факторів або ж прямий вплив на рецептори ендотелію; 2) стимуляцію активності ендотеліальної синтетики оксиду азоту (універсального вазодилатора); 3) запобігання дії медіаторів, що зумовлюють ЕД; 4) регуляція згортальної системи крові; 5) захист мембран клітин ендотелію; 6) опосередковане зменшення проявів ЕД через вплив на різноманітні патогенетичні ланки основного захворювання (фактори розвитку запального процесу, імунні порушення, дисбіоз тощо) [13,25].

З відомих груп препаратів безпосереднім ендотеліопротекторним впливом характеризуються такі:

- замісні органічні протективні ендотеліальні речовини (аналоги простацикліну) [26–28];
- селективні агоністи рецепторів простацикліну та нітровоазодилатори [29];
- стимулятори синтезу ендогенних ендотеліальних вазодилаторів (стимулятори розчинної гуанілатциклази) [30–32];
- інгібітори або антагоністи ендотеліальних вазоконстрикторів (антагоністи ендотелінових рецепторів [33]; інгібітори фосфодіестерази 4 і 5 типу [34]; інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту [35,36]; блокатори рецепторів ангіотензину II [37,38]; інгібітори і_f-каналів синусового вузла [39,40]; антагоністи кальцію [41]; β-адреноблокатори [42,43]; інгібітори тромбосансинтетики і тромбосану);
- дезагреганти й антикоагулянти (низькомолекулярні гепарини в поєднанні з варфарином) [18,25];
- мембранопротектори (статини, омега-3-поліненасичені жирні кислоти, есенціальні фосфоліпіди) [13,20,44–46];
- донатори оксиду азоту (L-аргінін) [47–49];
- метаболічні препарати, антиоксиданти та препарати з опосередкованою дією (ентеросорбенти для видалення ендотоксину, гепатопротектори, пробіотики, імуномодулятори тощо) [50,51].

Вибір препарату, дозування, тривалість лікування мають бути суто індивідуальними, залежно від особливостей лабораторних показників пацієнта [51].

Аналоги простацикліну для перорального застосування – відносно нові препарати. Відомо, що простациклін виробляється передусім ендотеліальними клітинами та

викликає потужну вазодилатацію судин організму [26]. Крім того, він є найсильнішим ендогенним інгібітором агрегації тромбоцитів, має цитопротекторну й антипроліферативну дію [27]. Препарат ілопрост – хімічно стабільний аналог простацикліну для внутрішньовенного, перорального й інгаляційного введення, що є надзвичайно важливим для можливості селективного впливу на судини бронхо-легеневої системи [26,28].

Селективні агоністи рецепторів простацикліну для перорального застосування, на відміну від власне аналогів простацикліну, – активні метаболіти, а тому характеризуються суттєвою тропністю щодо рецепторів простацикліну. Один із представників цього класу – препарат селексіпаг, який характеризується вираженішим вазодилаторним ефектом порівняно з аналогами простацикліну, сприяє зменшенню гіпертрофії судинної стінки легених артерій і правого шлуночка [29].

Відзначимо, що медикаменти, які використовують у лікуванні первинної легеневої гіпертензії, не рекомендовані для пацієнтів із вторинною легеневою гіпертензією, котра розвинулася внаслідок прогресування ХОЗЛ [1].

До стимуляторів синтезу ендогенних ендотеліальних вазодилаторів належать препарати-стимулятори розчинної гуанілатциклази (рГЦ), яка є рецептором ендогенного вазодилатора NO. Ріоцигуат – поки єдиний зареєстрований представник класу стимуляторів рГЦ. Розчинна гуанілатциклаза – ключовий фермент, що під впливом NO синтезує циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ) [30]. цГМФ – сигнальна молекула, яка регулює більшість фізіологічних і патофізіологічних реакцій судин, зокрема викликає вазодилатацію внаслідок релаксації гладком'язових клітин середнього шару судинної стінки, інгібує проліферацію, фіброз і запалення [31,32]. Ріоцигуат має подвійний механізм дії: по-перше, сприяє підвищенню біосинтезу цГМФ шляхом прямої стимуляції рГЦ, подібно до NO і незалежно від нього, по-друге, ріоцигуат підвищує чутливість рГЦ до ендогенного оксиду азоту шляхом стабілізації зв'язку NO-рГЦ. Відновлення природного метаболічного шляху NO-рГЦ-цГМФ викликає збільшення продукції цГМФ. Здатність ріоцигуату стимулювати синтез цГМФ в умовах дефіциту оксиду азоту – істотна перевага над препаратами інших груп [31].

З-поміж інгібіторів або антагоністів ендотеліальних вазоконстрикторів найбільш вивченими препаратами з потужною доказовою базою є антагоністи рецепторів до ендотеліну-1. Ендотелін-1 характеризується потужним вазоконстрикторним і мітогенним впливом [10,11]. Один із представників цього класу препаратів – бозентан, який конкурентно блокує рецептори ендотеліну-1, не зв'язуючись з іншими рецепторами, знижує опір системних і легених судин, що призводить до підвищення серцевого викиду без збільшення частоти серцевих скорочень, внаслідок чого відбувається покращення легеневої гемодинаміки, зменшення задишки та підвищення витривалості під час фізичних навантажень [33].

Інгібітори фосфодіестерази-4 (ФДЕ-4) – ще один представник групи антагоністів ендотеліальних вазоконстрикторів. У хворих на ХОЗЛ однією з ключових ланок багатогранного запального процесу є саме фосфодіестераза-4, яка регулює метаболізм циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) у клітинах, що беруть участь у запальному процесі [34]. Поряд із пригніченням усіх фаз

запалення при інгібуванні ФДЕ-4 спостерігають також зростання глюкозозалежної секреції інсуліну й посилення ліполізу. Найбільш вживаний препарат цієї групи – рофлуміласт [21,34]. Щоденне застосування рофлуміласту в дозі 500 мг/добу сприяє зменшенню кількості рецидивів ХОЗЛ у хворих із частими рецидивами в анамнезі, вірогідному зростанню об'єму форсованого видиху за першу секунду та покращенню показників якості життя за COPD Assessment Test (CAT) [21].

Оскільки регресу дисфункції ендотелію сприяє насамперед тривала нормалізація рівня артеріального тиску, одне з провідних місць в її корекції належить антигіпертензивним засобам. Оптимальними сучасними антигіпертензивними препаратами, що можуть використовуватися під час лікування хворих на ХОЗЛ із будь-якою супутньою патологією, є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), адже їхнє застосування не викликає небажаних змін у вуглеводному, ліпідному обміні, рівні сечової кислоти. іАПФ зменшують прояви інсулінорезистентності, позитивно впливають на деякі показники гемостазу, підвищують вміст тканинного активатора плазміногену та знижують рівень його інгібітора [35]. Вазодилаторні ефекти, антипроліферативні, вазопротекторні, антисклеротичні властивості іАПФ можна пояснити запобіганням розщеплення брадикініну, який є потужним стимулятором вивільнення ендотеліозалежних вазодилаторних факторів (оксид азоту, фактор гіперполяризації та простаглінін) [36]. Усе це визначає провідне місце іАПФ серед відомих груп гіпотензивних препаратів [35,36].

Призначаючи лікування, необхідно пам'ятати: в легенях хворих на ХОЗЛ у великій кількості утворюється ангіотензин II – потужний прозапальний фактор, який впливає на ендотеліоцити легеневих капілярів, стимулюючи секрецію ФНП- α , ІЛ-8 та ІЛ-6, що зумовлює синтез ангіотензиногену в печінці з замиканням хибного кола. Тому інша група антигіпертензивних препаратів, що застосовують за наявності ЕД і хронічного легеневого серця (ХЛС) у хворих на ХОЗЛ на тлі базової терапії, – антагоністи рецепторів ангіотензину II, які зумовлюють зниження вмісту у крові судинно-ендотеліального фактора росту (сприяє потовщенню стінки судин) і підвищують ефективність лікування [37].

Дослідження ефективності застосування у хворих на ХОЗЛ препарату цієї групи телмісартану показали зростання толерантності до фізичного навантаження за даними проби з 6-хвилинною ходьбою, позитивну динаміку змін ліпідного спектра крові [52]. Поєднання іАПФ (телмісартан) із блокатором кальцієвих каналів амлодипіном дає змогу отримати додаткові плейотропні ефекти названих антигіпертензивних препаратів, які полягають у вірогідному зниженні рівня маркерів ендотеліальної дисфункції: ендотеліну-1, sP-селектину й адгезивних молекул [38].

На думку деяких дослідників, наступним напрямом корекції ЕД у хворих на ХОЗЛ може бути застосування інгібіторів і β -каналів синусового вузла (івабрадин), які (крім впливу на синусовий вузол) здатні покращувати показники систолічної та діастолічної функції правого шлуночка, гемодинаміку в малому колі кровообігу, рівень ендотеліну-1 плазми крові, не впливаючи на стан бронхіальної прохідності [39,40].

Препаратами вибору в лікуванні ЕД та АГ у пацієнтів із ХОЗЛ є також блокатори кальцієвих каналів (антагоністи кальцію). У результаті їх застосування розширюються артерії не тільки великого кола кровообігу, але й малого, що сприяє корекції порушень легеневої гемодинаміки та зменшенню проявів дисфункції правих відділів серця [41]. Органопротективна дія антагоністів кальцію полягає в запобіганні чи сповільненні ремоделювання судин, що проявляється зниженням жорсткості судинної стінки та поліпшенням ендотелій-залежної вазодилатації. Найбільш вивчений представник цієї групи антигіпертензивних засобів – амлодипін [38,41].

Потреба у призначенні β -блокаторів пацієнтам із ХОЗЛ і супутніми захворюваннями серцево-судинної системи завжди була в полі зору клініцистів [42]. Відомо, що ці препарати можуть погіршувати бронхіальну прохідність унаслідок впливу на β_2 -рецептори бронхів. Варто зауважити, що застосування сучасних селективних β -блокаторів у низьких і середньотерапевтичних дозах зазвичай не впливає на показники функції зовнішнього дихання [42], але відбувається забезпечення контролю рівня АТ протягом 24 год і поліпшення ендотеліальної функції судин [43]. На думку деяких дослідників, β -блокатори можуть мати сприятливий вплив на хворих на ХОЗЛ (особливо в пацієнтів групи В), що зумовлено захисною дією на серце та призводить до збільшення показників тривалого виживання хворих на ХОЗЛ [41].

Зважаючи на згущення крові, хворим на ХОЗЛ доцільно призначати також дезагрегантну терапію. Препаратом вибору у хворих на ХОЗЛ вважають клопідогрель, позбавлений побічних дій, що притаманні ацетилсаліцилової кислоті, яка блокує вироблення тромбоксану А₂, спрямовуючи метаболізм арахідонової кислоти в бік утворення лейкотрієнів, здатних викликати бронхоспазм [25].

Поряд із дезагрегантами широко використовують й антикоагулянтну терапію. У роботі В. П. Золотницької та співавт. [18] досліджено вплив базисної терапії ХОЗЛ (олодатерол + тіотропію бромід), що поєднана з сулодексимом (природний препарат із групи прямих антикоагулянтів – інгібіторів фактора X згортання крові, який застосовують і парентерально, і перорально) в добовій дозі 500 ЛО (ліпопротеїнліпазних одиниць) по два місячні курси на рік для хворих із середньо-тяжким перебігом ХОЗЛ (група В), по два чотиримісячні курси на рік у разі важкого ХОЗЛ (група D). Таке лікування сприяє поліпшенню кровообігу в легенях, зниженню тиску в легеневої артерії та зменшенню рівня маркерів ЕД (ендотеліну-1, VEGF-A (vascular endothelial growth factor A), sVCAM-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1), P-селектину) [18].

Заслугує на увагу також група метаболічних препаратів, що чинять мембранопротекторний вплив на ендотелій. Одне з завдань метаболічної терапії – гальмування окислення жирних кислот і запобігання утворенню їхніх недоокислених форм, а також зменшення проявів оксидантного стресу шляхом стимуляції активності антиоксидантних ферментів і збільшення кількості природних антиоксидантів [13]. Насамперед варто назвати статини, що належать до засобів першої лінії лікування дисліпідемій, сприяючи зниженню вмісту ліпопротеїдів низької щільності та загального холестерину [44–46,53]. Учені відкрили ще і плейотропні ефекти статинів, як-от антипротеолітичний, антиоксидантний, антикоагулянт-

ний, антиангінальний, антиішемічний, антиагрегаційний, а також протизапальний та імунomodulatory [13,45,54]. Саме завдяки протизапальному, імунomodulatory й антиоксидантному ефектам статини впливають не тільки на стан судинної стінки, але й на перебіг захворювань бронхолегеневої системи. Так, під дією статинів гальмується утворення прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8), С-реактивного протеїну, знижується ступінь інфільтрації нейтрофілами легенів, інгібуються процеси фіброзоутворення в легенях, знижується запальна відповідь на легенева інфекцію [44].

З'явилися дані щодо позитивного ефекту статинів у хворих на ХОЗЛ, які курять тютюн, шляхом впливу на дефектний апоптоз нейтрофілів та альвеолярних макрофагів, що проявляється сповільненням прогресування легеневої недостатності. Підтверджено, що у хворих на ХОЗЛ II і III стадій під впливом комплексного лікування з використанням статинів відбувається нормалізація ліпідного профілю, показників глікемії, зростання рівня загальних Т-лімфоцитів, натуральних кілерів, зниження експресії моноклеарними молекулами адгезії (CD54) та активіційних маркерів (CD25), вмісту С-реактивного білка [20,45]. Крім того, порівняно з групою хворих, які не отримували статини, спостерігали зниження рівня смертності, що пов'язана з серцево-судинними захворюваннями та легеневою гіпертензією [46].

Варто відзначити: відомості щодо застосування статинів у хворих на ХОЗЛ доволі суперечливі, оскільки деякі автори вказують тільки на відсутність негативного впливу та зниження рівня деяких сироваткових прозапальних факторів (С-реактивного протеїну, інтерлейкіну-6), що не є достатнім для зниження ризику і рівня смертності від серцево-судинних захворювань при ХОЗЛ [53]. Зважаючи на це, в останніх переглядах GOLD не рекомендоване використання статинів у хворих на ХОЗЛ без відповідних коморбідних змін із боку серцево-судинної системи [1].

Доволі перспективні в лікуванні ЕД препарати на основі L-аргініну – екзогенного донатора азоту оксиду NO [47]. Головний механізм дії полягає в периферичній вазодилатації, поліпшенні мікроциркуляції, метаболізму, посиленні репаративних процесів, зменшенні явищ нітрозольного й оксидантного стресів і запалення, сприятливому впливові на білковий, жировий і вуглеводний обмін, підвищенні секреції інсуліну [48]. Використання L-аргініну в комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ, що поєднане з гіпертонічною хворобою, протягом трьох місяців сприяє зниженню рівня ендотеліну-1 у сироватці крові ($p < 0,05$), поліпшенню функції ендотелію, підвищенню індексу Тіффно, потенціюванню антигіпертензивної терапії, певному відновленню бронхіальної прохідності та структурно-функціональних показників серця, а отже має позитивний вплив на якість життя [49].

Останнім часом зростає частота досліджень функції нирок у хворих на ХОЗЛ, оскільки залучення нирок зумовлює посилення позалегенових коморбідних проявів ХОЗЛ. Особливу зацікавленість викликає формування у хворих на ХОЗЛ так званого кардіо-рено-пульмонального синдрому як комбінації одночасного порушення функції нирок, легень і серцево-судинної системи внаслідок ЕД [55]. Деякі дослідники доводять, що прямий вплив на патогенетичні компоненти кардіоренального синдрому має вітамін D. Так, вітамін D2 – прямий інгібітор синтезу

реніну в юктагломерулярному апараті нирок, гальмує проліферацію гладких м'язів судин нирок, пригнічує активність прозапального ядерного фактора транскрипції каппа Бі (NF- κ B), чим пояснюється зменшення рівня циркулюючого ангіотензину II і, відповідно, менш виражена активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та проявів ЕД [56]. На підставі цього автори вважають вітамін D маркером перебігу кардіоренального синдрому при ХОЗЛ, а також терапевтичною мішенню в лікуванні таких хворих [56].

У GOLD останнього перегляду визначена необхідність уточнення даних щодо патогенетичної ролі дефіциту вітаміну D у хворих на ХОЗЛ унаслідок розбіжностей результатів досліджень [1,57].

Отже, визнано необхідність корекції ЕД як провідного фактора розвитку коморбідних уражень серцево-судинної системи у хворих на ХОЗЛ. Однак, незважаючи на численні дослідження, ці питання залишаються дискусійними, оскільки отримані дані часто суперечливі та не дають змоги сформулювати чіткі критерії щодо призначення тієї чи іншої групи препаратів для корекції ЕД, що зумовлює необхідність продовжувати дослідження.

Висновки

1. Провідна роль ендотеліальної дисфункції у формуванні коморбідної патології при ХОЗЛ, насамперед уражень серцево-судинної системи, визначає необхідність комплексного лікування таких хворих, включаючи засоби корекції ендотеліальної дисфункції, особливо у тривалих програмах ведення пацієнтів поза періодом загострення.

2. Зважаючи на складні механізми формування ендотеліальної дисфункції, вибір засобів її корекції має бути персоналізованим і враховувати особливості перебігу основного захворювання та спектр коморбідної патології.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробленні методів корекції ендотеліальної дисфункції, враховуючи конкретні патогенетичні особливості її розвитку та спектр коморбідної патології в кожного пацієнта.

Фінансування

Дослідження виконане в межах НАР «Деякі закономірності розвитку коморбідних станів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень і можливості їхньої немедикаментозної корекції», № державної реєстрації 0120U101711.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 04.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 15.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 29.06.2020

Відомості про авторів:

Лемко О. І., д-р мед. наук, професор, головний науковий співробітник, ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород.

ORCID ID: [0000-0001-7668-9498](https://orcid.org/0000-0001-7668-9498)

Вантох Н. В., канд. мед. наук, науковий співробітник, ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород.

ORCID ID: [0000-0002-1609-3657](https://orcid.org/0000-0002-1609-3657)

Information about authors:

Lemko O. I., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, GI "The Scientific-Practical Medical Centre "Rehabilitation" Health Ministry of Ukraine", Uzhhorod.
 Vantiukh N. V., MD, PhD, Researcher, GI "The Scientific-Practical Medical Centre "Rehabilitation" Health Ministry of Ukraine", Uzhhorod.

Сведения об авторах:

Лемко О. И., д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, ГУ «Научно-практический медицинский центр «Реабилитация» МЗ Украины», г. Ужгорода.
 Вантюх Н. В., канд. мед. наук, научный сотрудник, ГУ «Научно-практический медицинский центр «Реабилитация» МЗ Украины», г. Ужгород.

Список літератури

- [1] Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 Report). *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*. 2020. URL : https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
- [2] Vanfleteren L. E. Does COPD stand for "Comorbidity with Pulmonary Disease"? *European Respiratory Journal*. 2015. Vol. 45. Issue 1. P. 14-17. <https://doi.org/10.1183/09031936.00148014>
- [3] Кочетова Е. В. Оценка коморбидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2017. Т. 95. № 4. С. 11-14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-4-11-14>
- [4] Коваленко В. М., Борткевич О. П. Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування. *Український ревматологічний журнал*. 2019. № 3. С. 33-43.
- [5] Lemko O. I., Vantiukh N. V. Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (Частина I). *Український терапевтичний журнал*. 2017. № 2. С. 91-97.
- [6] Юсупалієва М. М. Структура коморбідної патології у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень на етапі санаторно-курортного лікування. *Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2016. № 1. С. 112-116.
- [7] Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort / C. Raherison et al. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018. Vol. 18. Issue 1. P. 117. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0684-7>
- [8] Особливості деяких структурно-функціональних показників шлуночків у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень в умовах коморбідності з гіпертонічною хворобою / Ю. Г. Бурмак та ін. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 2. С. 258-260. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8937>
- [9] Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities / D. M. Mannino et al. *Chest*. 2015. Vol. 148. Issue 1. P. 138-150. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2434>
- [10] Polverino F., Celli B. R., Owen C. A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulmonary Circulation*. 2018. Vol. 8. Issue 1. P. 1-18. <https://doi.org/10.1177/2045894018758528>
- [11] Lemko O. I., Vantiukh N. V. Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень. Частина II. *Український терапевтичний журнал*. 2017. № 3. С. 71-77.
- [12] The association of endothelial injury and systemic inflammation with perioperative myocardial infarction / A. Ollila et al. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2019. Vol. 56. Issue 6. P. 674-683. <https://doi.org/10.1177/0004563219873357>
- [13] Смакотина С. А., Бернс С. А., Герасимова Е. Б. Липидснижающие и плейотропные эффекты аторвастатина у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017. Т. 2. № 2. С. 33-42. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2017-2-2-33-42>
- [14] Savchenko L. V., Kaidashev I. P. Individual approach to the treatment of obese COPD patients can reduce anthropometric indicators, the level of systemic inflammation and improve the quality of life. *Wiadomosci Lekarskie*. 2018. Vol. 71. Issue 3. Pt. 1. P. 451-459.
- [15] Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease / A. Vukic Dugac et al. *Medical Hypotheses*. 2014. Vol. 84. Issue 2. P. 155-158. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.11.017>
- [16] Оценка эффективности лазерно-ультразвуковой терапии в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких с сопутствующей артериальной гипертензией / В. А. Никитин, Л. В. Васильева, Е. П. Карпужина, А. В. Попов. *Пульмонология*. 2019. Т. 29. № 1. С. 43-51. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-43-51>
- [17] Pulmonary vascular endothelium: the orchestra conductor in respiratory diseases / A. Huerfias et al. *European Respiratory Journal*. 2018. Vol. 51. Issue 4. P. 1700745. <https://doi.org/10.1183/13993003.00745-2017>
- [18] Возможности коррекции капиллярного кровообращения в легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной патологией / В. П. Золотницкая и др. *Пульмонология*. 2017. Т. 27. № 6. С. 767-775. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-767-775>

- [19] Rabe K. F., Hurst J. R., Suissa, S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *European Respiratory Review*. 2018. Vol. 27. Issue 149. P. 180057. <https://doi.org/10.1183/16000617.0057-2018>
- [20] Оценка эффективности применения аторвастатина и метформина на основании динамики маркеров системного воспаления у больных ХОБЛ с атеросклерозом на фоне метаболического синдрома (краткое сообщение) / А. С. Ноговицына и др. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013. № 1.
- [21] Опыт применения селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4 рофлумиласта (Даксас) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом / Г. Л. Игнатова, Е. В. Блинова, М. С. Бельснер, И. В. Гребнева. *Пульмонология*. 2016. Т. 26. № 3. С. 323-327. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-323-327>
- [22] Мещерякова Н. Н., Белевский А. С., Черняк А. В. Основные принципы реабилитации для больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет*. 2014. № 16. С. 61-64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-16-61-64>
- [23] Significant Improvement in Arterial Stiffness After Endurance Training in Patients With COPD / I. Vivodtzev et al. *Chest*. 2010. Vol. 137. Issue 3. P. 585-592. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1437>
- [24] Филатова Ю. И., Перфильева М. В., Чернов А. В. Особенности клиники и терапии хронической обструктивной болезни легких на фоне метаболического синдрома. *Молодой ученый*. 2014. № 7. С. 220-222. URL : <https://moluch.ru/archive/66/11112/>
- [25] Ватутин Н. Т., Смирнова А. С. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии: особенности лечения. *Пульмонология*. 2016. Т. 26. № 3. С. 364-371. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-364-371>
- [26] Hemodynamic and gas exchange effects of inhaled iloprost in patients with COPD and pulmonary hypertension / L. Wang et al. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017. Vol. 12. P. 3353-3360. <https://doi.org/10.2147/COPD.S141798>
- [27] Sitbon O., Vonk Noordegraaf A. Epoprostenol and pulmonary arterial hypertension: 20 years of clinical experience. *European Respiratory Review*. 2017. Vol. 26. Issue 143. P. 160055. <https://doi.org/10.1183/16000617.0055-2016>
- [28] Acute Effects of Aerosolized Iloprost in COPD Related Pulmonary Hypertension – A Randomized Controlled Crossover Trial / L. Boeck, M. Tamm, P. Grendelmeier, D. Stoiz. *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7. Issue 12. P. e52248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052248>
- [29] Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study / V. V. McLaughlin et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. Vol. 65. Issue 10. P. A1538. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(15\)61538-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(15)61538-8)
- [30] Иванов К. И. Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в терапии некоторых форм легочной гипертензии. *Пульмонология*. 2017. Т. 27. № 6. С. 803-810. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-803-810>
- [31] Шмальц А. А., Горбачевский С. В. Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. *Пульмонология*. 2016. Т. 26. № 1. С. 85-91. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91>
- [32] Riociguat for treatment of pulmonary hypertension in COPD: a translational study / A. Pichl et al. *European Respiratory Journal*. 2019. Vol. 53. Issue 6. P. 1802445. <https://doi.org/10.1183/13993003.02445-2018>
- [33] Efficacy of bosentan in the treatment of pulmonary hypertension: a prospective study focusing on safety and efficacy in patients with COPD / N. Hussain et al. *Journal of Lung, Pulmonary & Respiratory Research*. 2018. Vol. 5. Issue 2. P. 67-72. <https://doi.org/10.15406/jlpr.2018.05.00164>
- [34] Determinants of Response to Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pooled Analysis of Two Randomized Trials / F. J. Martinez et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018. Vol. 198. Issue 10. P. 1268-1278. <https://doi.org/10.1164/rccm.2017.12-2493OC>
- [35] Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Promising Medication for Chronic Obstructive Pulmonary Disease? / I. E. Vasileiadis, C. A. Goudis, P. T. Giannkopoulou, T. Liu. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018. Vol. 15. Issue 2. P. 148-156. <https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1432034>
- [36] Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition as an Adjunct to Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / K. J. Curtis et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016. Vol. 194. Issue 11. P. 1349-1357. <https://doi.org/10.1164/rccm.201601-0094OC>
- [37] Подзолков В. И., Писарев М. В., Затеищикова Д. А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: рациональный выбор с учетом влияния на кардиоваскулярный риск и сопутствующие заболевания. *Российский кардиологический журнал*. 2018. Т. 23. № 11. С. 89-95. <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-89-95>
- [38] Bolieva L. Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant arterial hypertension and its correction by telmisartan plus amlodipine fixed combination. *European Respiratory Journal*. 2016. Vol. 48. P. PA4617. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA4617>
- [39] The effect of ivabradine on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. Mahmoud et al. *Clinical Medicine*. 2016. Vol. 16. Issue 5. P. 419-422. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-419>
- [40] Effects of Ivabradine in Patients with COPD and Non-Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Pilot Study / G. Caminiti et al. *ES Pharmacology and Toxicology*. 2018. Vol. 6. Issue 5. P. 343-348.

- [41] Комбинированная терапия бисопрололом и амлодипином у больных хронической обструктивной болезнью легких с артериальной гипертензией / В. А. Никитин, Е. В. Гостева, Л. В. Пышнограева, Л. В. Васильева. *Пульмонология*. 2015. Т. 25. № 4. С. 440-446. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-440-446>
- [42] Baker J. G., Wilcox R. G. β -Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax*. 2016. Vol. 72. Issue 3. P. 271-276. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208412>
- [43] Beta-blockers in COPD: time for reappraisal / B. Lipworth et al. *European Respiratory Journal*. 2016. Vol. 48. Issue 3. P. 880-888. <https://doi.org/10.1183/13993003.01847-2015>
- [44] Крахмалова Е. О., Харченко Ю. Е. Приверженность к терапии статинами у пациентов с ХОЗЛ и ИБС. *Здоровья України*. 2014. № 4 (Кардиология. Ревматология. Кардіологія). С. 34-35.
- [45] Wu W.-T., Chen C.-Y. Protective Effect of Statins on Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Nationwide Retrospective, Matched Cohort Study. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. Issue 1. P. 3104. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59828-0>
- [46] Effectiveness of long-term using statins in COPD – a network meta-analysis / Y. Lu et al. *Respiratory Research*. 2019. Vol. 20. Issue 1. P. 17. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-0984-3>
- [47] Formulation, preclinical and clinical evaluation of a new submicronic arginine respiratory fluid for treatment of chronic obstructive pulmonary disorder / V. P. Rathor et al. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016. Vol. 24. Issue 1. P. 49-56. <https://doi.org/10.1016/j.sjps.2015.03.010>
- [48] Волошина Л. О. Оцінка ефективності застосування Ларгініну аспартату в комплексному лікуванні хворих на остеоартроз з високим рівнем коморбідності та кардіоаскулярного ризику. *Український терапевтичний журнал*. 2016. № 4. С. 63-70.
- [49] Дронь Л. А., Кулновицька І. Г. Поліпшення ендотеліальної функції та функції зовнішнього дихання у пацієнтів з коморбідністю (артеріальна гіпертензія та хронічне обструктивне захворювання легень III ступеня) шляхом застосування донатора азоту оксиду – L-аргініну. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2018. № 4. С. 66-72. <https://doi.org/10.30978/TB2018-4-66>
- [50] Vézina F.-A., Cantin A. M. Antioxidants and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018. Vol. 5. Issue 4. P. 277-288. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.5.4.2018.0133>
- [51] Personalized medicine for patients with COPD: where are we? / F. M. Franssen et al. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2019. Vol. 14. P. 1456-1484. <https://doi.org/10.2147/COPD.S175706>
- [52] Ступницька Г. Я. Ефективність використання телмісартану у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім метаболічним синдромом. *Український терапевтичний журнал*. 2014. № 2. С. 89-94.
- [53] Statins in the treatment of COPD and asthma-where do we stand? / J. Y. So, S. Dhangana, J. J. Beros, G. J. Criner. *Current Opinion in Pharmacology*. 2018. Vol. 40. P. 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.01.001>
- [54] Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study / R. M. Mroz et al. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2015. Vol. 66. Issue 1. P. 111-128.
- [55] Lung and kidney: a dangerous liaison? A population-based cohort study in COPD patients in Italy / U. Fedeli et al. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017. Vol. 12. P. 443-450. <https://doi.org/10.2147/COPD.S119390>
- [56] Болотова Е. В., Являнская В. В., Дудникова А. В. Кардиоренальные взаимоотношения у больных хронической обструктивной болезнью легких: роль витамина D. *Пульмонология*. 2018. Т. 28. № 5. С. 613-621. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-5-613-621>
- [57] Vitamin D deficiency: What does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? a comprehensive review for pulmonologists / N. Kokturk et al. *The Clinical Respiratory Journal*. 2018. Vol. 12. Issue 2. P. 382-397. <https://doi.org/10.1111/crj.12588>
- References**
- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2020). *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 Report)*. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
- [2] Vanfleteren, L. E. (2015). Does COPD stand for «Comorbidity with Pulmonary Disease»? *European Respiratory Journal*, 45(1), 14-17. <https://doi.org/10.1183/09031936.00148014>
- [3] Kochetova, E. V. (2017). Otsenka komorbidnosti u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'yu legkikh [Assessment of comorbidity in those suffering from chronic obstructive pulmonary disease]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*, 95(4), 11-14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-4-11-14> [in Russian].
- [4] Kovalenko, V. M., & Bortkevych, O. P. (2019). Komorbidnist: vyznachennia, mozhylyvi napriamky diahnostyky ta likuvannia [Comorbidity: definition, possible ways to diagnostics and treatment]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, (3), 33-43. [in Ukrainian].
- [5] Lemko, O. I., & Vanyukh, N. V. (2017). Endotelialna dysfunktsiia ta yii mistse v patohenezi khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuivannia lehen (Chastyna I) [Endothelial dysfunction and its role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (Chapter I)]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, (2), 91-97. [in Ukrainian].
- [6] Yusupalieva, M. M. (2016). Struktura komorbidnoi patolohii u khvorykh iz khronichnym obstruktyvnym zakhvoriuivanniam lehen na etapi sanatorno-kurotnoho likuvannia [Structure of co-morbid pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease at the stage of sanatorium-resort treatment]. *Tuberkuloz, leheniv khvorob, VIL-infektsiia*, (1), 112-116. [in Ukrainian].
- [7] Rahrison, C., Ouaalay, E. H., Bernady, A., Casteigt, J., Nocent-Eijnani, C., Falque, L., Le Guillou, F., Nguyen, L., Ozier, A., & Molimard, M. (2018). Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. *BMC Pulmonary Medicine*, 18(1), Article 117. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0684-7>
- [8] Burmak, Yu. G., Treumova, S. I., Petrov, E. E., Ivanytskaya, T. A., & Ivanytsky, I. V. (2018). Osoblyvosti deiakykh struktorno-funktionalnykh pokaznykiv shlunochkiv u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuivannia lehen v umovakh komorbidnosti z hipertonichnoiu khvorobiu [Peculiarities of some structural-functional indicators of ventricles in patients with chronic obstructive lung disease in conditions of comorbidity with arterial hypertension]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, (2), 258-260. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i2.8937> [in Ukrainian].
- [9] Mannino, D. M., Higuichi, K., Yu, T., -Ch., Zhou, X., Li, Y., Tian, H., & Suh, K. (2015). Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest*, 148(1), 138-150. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2434>
- [10] Polverino, F., Celli, B. R., & Owen, C. A. (2018). COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulmonary Circulation*, 8(1), 1-18. <https://doi.org/10.1177/2045894018758528>
- [11] Lemko, O. I., & Vanyukh, N. V. (2017). Endotelialna dysfunktsiia ta yii mistse v patohenezi khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuivannia lehen. Chastyna II [Endothelial dysfunction and its role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Chapter II]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, (3), 71-77. [in Ukrainian].
- [12] Ollila, A., Vikatmaa, L., Virolainen, J., Nisula, S., Lakkisto, P., Vikatmaa, P., Tikkanen, I., Venermo, M., & Pettilä, V. (2019). The association of endothelial injury and systemic inflammation with perioperative myocardial infarction. *Annals of Clinical Biochemistry*, 56(6), 674-683. <https://doi.org/10.1177/0004563219873357>
- [13] Smakotina, S. A., Berns, S. A., & Gerasimova, E. B. (2017). Lipidnizhazhushchie i pleiotropnye efekty atorvastatina u patsientov s khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'yu legkikh [Lipid-lowering and pleiotropic effects of atorvastatin in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*, 2(2), 33-42. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2017-2-2-33-42> [in Russian].
- [14] Savchenko, L. V., & Kaidashev, I. P. (2018). Individual approach to the treatment of obese COPD patients can reduce anthropometric indicators, the level of systemic inflammation and improve the quality of life. *Wiadomosci Lekarskie*, 71(3, Pt. 1), 451-459.
- [15] Vukic Dugac, A., Ruzic, A., Samarzija, M., Badovinac, S., Kehler, T., & Jakopovic, M. (2014). Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Medical Hypotheses*, 84(2), 155-158. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.11.017>
- [16] Nikitin, V. A., Vasil'eva, L. V., Karpukhina, E. P., & Popov, A. V. (2019). Otsenka effektivnosti lazerno-ul'trazvukovoi terapii v kompleksnom lechenii khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh s sopuststvuyushchei arterial'noi gipertenziei [Efficacy of laser and ultrasonic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension comorbidity]. *Pul'monologiya*, 29(1), 43-51. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-43-51> [in Russian].
- [17] Huertas, A., Guignabert, C., Barberà, J. A., Bärtsch, P., Bhattacharya, J., Bhattacharya, S., Bonsignore, M. R., Dewachter, L., Dinh-Xuan, A. T., Dorfmueller, P., Gladwin, M. T., Humbert, M., Kotsimbos, T., Vassilakopoulos, T., Sanchez, O., Savale, L., Testa, U., & Wilkins, M. R. (2018). Pulmonary vascular endothelium: the orchestra conductor in respiratory diseases. *European Respiratory Journal*, 51(4), Article 1700745. <https://doi.org/10.1183/13993003.00745-2017>
- [18] Zolotnitskaya, V. P., Kuzbova, N. A., Titova, O. N., Surkova, E. A., & Shumilov, A. A. (2017). Vozmozhnosti korektsii kapillyarnogo krovoobrashcheniya v legkikh u patsientov s khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'yu legkikh s sochetannoi patologiie [An opportunity to improve pulmonary capillary circulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity]. *Pul'monologiya*, 27(6), 767-775. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-767-775> [in Russian].
- [19] Rabe, K. F., Hurst, J. R., & Suissa, S. (2018). Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *European Respiratory Review*, 27(149), Article 180057. <https://doi.org/10.1183/16000617.0057-2018>
- [20] Nogovitsyna, A. S., Nikitin, A. V., Lykina, I. V., Grethetsenko, M. N., & Kolcheva, A. N. (2013). Otsenka effektivnosti primeniya atorvastatina i metformina na osnovanii dinamiki markerov sistemnogo vospaleniya u bol'nykh KHOBL s aterosklerozom na fone metabolicheskogo sindroma (kratkoe soobshchenie) [Evaluation of the effectiveness of the atorvastatin and the metformin according to the dynamics of the markers of systemic inflammation in COPD patients with atherosclerosis on the background of metabolic syndrome]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, (1). [in Russian].
- [21] Ignatova, G. L., Bilnova, E. V., Bel'sner, M. S., & Grebneva, I. V. (2016). Opyt primeniya selektivnogo inhibitora fosfodiesterazy-4 roflumilasta (Daksas) u patsientov s khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'yu legkikh i metabolicheskim sindromom [An experience of therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome with selective phosphodiesterase4 inhibitor roflumilast]. *Pul'monologiya*, 26(3), 323-327. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-323-327> [in Russian].

- [22] Mescheryakova, N. N., Belevskiy, A. S., & Chernykh, A. V. (2014). Osnovnye printsipy reabilitatsii dlya bol'nykh s khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'yu legkikh [Basic principles of rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Meditsinskiy sovet*, (16), 61-64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-16-61-64> [in Russian].
- [23] Vivodtzev, I., Minet, C., Wuyam, B., Borel, J. C., Volterro, G., Monneret, D., Baguet, J. P., Lévy, P., & Pépin, J. L. (2010). Significant Improvement in Arterial Stiffness After Endurance Training in Patients With COPD. *Chest*, 137(3), 585-592. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1437>
- [24] Filatova, Yu. I., Perfil'eva, M. V., & Chernov, A. V. (2014). Osobennosti kliniki i terapii khronicheskoi obstruktivnoi boleznii legkikh na fone metabolicheskogo sindroma [Features of the clinic and treatment of chronic obstructive pulmonary disease with metabolic syndrome]. *Molodoi uchenyi*, (7), 220-222. <https://moluch.ru/archive/66/11112/> [in Russian].
- [25] Vatutin, N. T., & Smirnova, A. S. (2016). Komorbidnost' khronicheskoi obstruktivnoi boleznii legkikh i serechno-sosudistoi patologii: osobennosti lecheniya [Treatment of comorbid chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease]. *Pul'monologiya*, 26(3), 364-371. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-3-364-371> [in Russian].
- [26] Wang, L., Jin, Y. Z., Zhao, Q. H., Jiang, R., Wu, W. H., Gong, S. G., He, J., Liu, J., & Jing, Z. C. (2017). Hemodynamic and gas exchange effects of inhaled iloprost in patients with COPD and pulmonary hypertension. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12, 3353-3360. <https://doi.org/10.2147/COPD.S141798>
- [27] Sitbon, O., & Vonk Noordegraaf, A. (2017). Epoprostenol and pulmonary arterial hypertension: 20 years of clinical experience. *European Respiratory Journal*, 26(143), Article 160055. <https://doi.org/10.1183/16000617.0055-2016>
- [28] Boeck, L., Tamm, M., Grendelmeier, P., & Stoiz, D. (2012). Acute Effects of Aerosolized Iloprost in COPD Related Pulmonary Hypertension – A Randomized Controlled Crossover Trial. *PLOS ONE*, 7(12), Article e52248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052248>
- [29] McLaughlin, V. V., Channik, R., Chin, K., Frey, A., Gaine, S., Ghofrani, A., Hoeper, M., Lang, I., Preiss, R., Rubin, L. J., Simonneau, G., Sitbon, O., Stefani, M., Tapson, V., & Galie, N. (2015). Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *Journal of the American College of Cardiology*, 65(10), Article A1538. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(15\)61538-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(15)61538-8)
- [30] Ivanov, K. I. (2017). Stimulyatory rastvorimoi guanilatsyklazy i inhibitory fosfodiesterazy 5-go tipa v terapii nekotorykh form legkoihipertenzii [Soluble guanilate cyclase stimulators and phosphodiesterase-5 inhibitors in therapy of some groups of pulmonary hypertension]. *Pul'monologiya*, 27(6), 803-810. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-803-810> [in Russian].
- [31] Shmalts, A. A., & Gorbachevskiy, S. V. (2016). Riotsigvat i sildenafil v lechenii legkoihipertenzii: skhodstva i razlichiya [Riociguat and sildenafil for pulmonary hypertension: similarity and difference]. *Pul'monologiya*, 26(1), 85-91. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91> [in Russian].
- [32] Pichl, A., Sommer, N., Bednorz, M., Seimez, M., Hadzic, S., Kuhnert, S., Kraut, S., Roxlau, E. T., Kojonazarov, B., Wilhelm, J., Gredic, M., Gall, H., Tello, K., Richter, M. J., Pak, O., Petrovic, A., Hecker, M., Schermuly, R. T., Grimminger, F., Seeger, W., ... Weissmann, N. (2019). Riociguat for treatment of pulmonary hypertension in COPD: a translational study. *European Respiratory Journal*, 53(6), Article 1802445. <https://doi.org/10.1183/13993003.02445-2018>
- [33] Hussain, N., Zuberi, F. F., Rehana, K., Ashraf, S., Jamal, A. N., Khawar, S., Mehmood, T., & Maheshwary, N. (2018). Efficacy of bosentan in the treatment of pulmonary hypertension: a prospective study focusing on safety and efficacy in patients with COPD. *Journal of Lung, Pulmonary & Respiratory Research*, 5(2), 67-72. <https://doi.org/10.15406/jpr.2018.05.00164>
- [34] Martinez, F. J., Rabe, K. F., Calverley, P., Fabbri, L. M., Sethi, S., Pizzichini, E., Mclvor, A., Anzueto, A., Alagappan, V., Siddiqui, S., Reisman, C., Zetterstrand, S., Roman, J., Purcayastha, D., Bagul, N., & Rennard, S. I. (2018). Determinants of Response to Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pooled Analysis of Two Randomized Trials. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(10), 1268-1278. <https://doi.org/10.1164/rccm.201712-2493OC>
- [35] Vasileiadis, I. E., Goudis, C. A., Giannakopoulou, P. T., & Liu, T. (2018). Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Promising Medication for Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 15(2) 148-156. <https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1432034>
- [36] Curtis, K. J., Meyrick, V. M., Mehta, B., Hajj, G. S., Li, K., Montgomery, H., Man, W. D.-C., Polkey, M. I., & Hopkinson, N. S. (2016). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition as an Adjunct to Pulmonary Rehabilitation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 194(11), 1349-1357. <https://doi.org/10.1164/rccm.201601-0094OC>
- [37] Podzolkov, V. I., Pisarev, M. V., & Zateyshchikova, D. A. (2018). Blokatory angiotenzinovykh retseptorov: ratsional'nyi vybor s uchetom vliyaniya na kardiovaskulyarnyi risk i sopushtvuyushchie zabolevaniya [Angiotensin receptor blockers: rational prescription tailored to the cardiovascular risk and comorbidities]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 23(11), 89-95. <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-89-95> [in Russian].
- [38] Bolieva, L. (2016). Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant arterial hypertension and its correction by telmisartan plus amlodipine fixed combination. *European Respiratory Journal*, 48, Article PA4617. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA4617>
- [39] Mahmoud, K., Kassem, H. H., Baligh, E., ElGamil, U., & Akf, Y. (2016). The effect of ivabradine on functional capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical Medicine*, 16(5), 419-422. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-419>
- [40] Caminiti, G., Zarzana, A., Selli, S., Mottola, V., Cardaci, V., & Volterrani, M. (2018). Effects of Ivabradine in Patients with COPD and Non-Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Pilot Study. *ES Pharmacology and Toxicology*, 6(5), 343-348.
- [41] Nikitin, V. A., Gosteva, E. V., Pyshnograeva, L. V., & Vasil'eva, L. V. (2015). Kombinirovannaya terapiya bisoprololom i amlodipinom u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'yu legkikh s arterial'noi gipertenziei [Combination therapy with bisoprolol and amlodipine in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypertension]. *Pul'monologiya*, 25(4), 440-446. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-440-446> [in Russian].
- [42] Baker, J. G., & Wilcox, R. G. (2017). β -Blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties. *Thorax*, 72(3), 271-276. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208412>
- [43] Lipworth, B., Wedzicha, J., Devereux, G., Vestbo, J., & Dransfield, M. T. (2016). Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *European Respiratory Journal*, 48(3), 880-888. <https://doi.org/10.1183/13993003.01847-2015>
- [44] Krakhmalova, E. O., & Kharchenko, Yu. E. (2014). Priverzhennost' k terapii statinami u patients s kHOZL i IBS [Adherence to statin therapy among patients with COPD and CHD]. *Zdorovia Ukrainy*, (4. Kardiologia. Revmatologiya. Kardiokhirurhiya), 34-35. [in Russian].
- [45] Wu, W. -T., & Chen, C. -Y. (2020). Protective Effect of Statins on Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: A Nationwide Retrospective, Matched Cohort Study. *Scientific Reports*, 10(1), Article 3104. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59828-0>
- [46] Lu, Y., Chang, R., Yao, J., Xu, X., Teng, Y., & Cheng, N. (2019). Effectiveness of long-term using statins in COPD – a network meta-analysis. *Respiratory Research*, 20(1), Article 17. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-0984-3>
- [47] Rathor, V. P., Chugh, P., Ali, R., Bhatnagar, A., Haque, S. E., Bhatnagar, A., & Mittal, G. (2016). Formulation, preclinical and clinical evaluation of a new submicronic arginine reservoir fluid for treatment of chronic obstructive pulmonary disorder. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(1), 49-56. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.010>
- [48] Voloshyna, L. O. (2016). Otsinka efektyvnosti zastosuвання Larhininu aspartatu v kompleksnomu likuvanni khvorykh na osteoartraz z vysokym rivnem komorbidnosti ta kardiovaskularnogo ryzyku [The evaluation of efficacy of L-arginine aspartate in the complex treatment of patients with osteoarthritis with the high levels of comorbidity and cardiovascular risk]. *Ukrainskyi terapiychnyi zhurnal*, (4), 63-70. [in Ukrainian].
- [49] Dron, L. A., & Kupnytska, I. H. (2018). Polipshennia endotelialnoi funktsii ta funktsii zovnishnoho dykhannia u patsientiv z komorbidnistiu (arterialna hipertenzia ta khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen II stupenia) shliakhom zastosuвання donatora azotu oksydu – L-argininu [Improvement of endothelial function and external respiration in patients with comorbidity of hypertension and stage III chronic obstructive pulmonary disease, using nitric oxide donor – L-arginine]. *Tuberkuloz, lehenyvi khvoroby, VIL-infektsiya*, (4), 66-72. <https://doi.org/10.30978/TB2018-4-66> [in Ukrainian].
- [50] Vézina, F.-A., & Cantin, A. M. (2018). Antioxidants and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 5(4), 277-288. <https://doi.org/10.15326/jcopd.5.4.2018.0133>
- [51] Franssen, F. M., Alter, P., Bar, N., Benedikter, B. J., Iurato, S., Maier, D., Maxheim, M., Roessler, F. K., Spruit, M. A., Vogelmeier, C. F., Wouters, E. F., & Schmeck, B. (2019). Personalized medicine for patients with COPD: where are we? *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 14, 1465-1484. <https://doi.org/10.2147/COPD.S175706>
- [52] Stupnička, G. Ya. (2014). Efektyvnist vykorystannia telmisartanu u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannya lehen iz suputnim metaboličnym syndromom [Efficiency of telmisartan in patients with chronic obstructive pulmonary disease accompanied with metabolic syndrome]. *Ukrainskyi terapiychnyi zhurnal*, (2), 89-94. [in Ukrainian].
- [53] So, J. Y., Dhungana, S., Beros, J. J., & Criner, G. J. (2018). Statins in the treatment of COPD and asthma-where do we stand? *Current Opinion in Pharmacology*, 40, 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.01.001>
- [54] Mroz, R. M., Lisowski, P., Tycinska, A., Bierla, J., Trzeciak, P. Z., Minarowski, L., Milewski, R., Lisowska, A., Boros, P., Sobkowicz, B., Duszczyńska, A. M., Chyczewska, E., Musiał, W. J., & MacNee, W. (2015). Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 66(1), 111-128.
- [55] Fedeli, U., De Giorgi, A., Gennaro, N., Ferroni, E., Gallerani, M., Mikhailidis, D. P., Manfredini, R., & Fabbian, F. (2017). Lung and kidney: a dangerous liaison? A population-based cohort study in COPD patients in Italy. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12, 443-450. <https://doi.org/10.2147/COPD.S119390>
- [56] Bolotova, E. V., Yavlyanskaya, V. V., & Dudnikova, A. V. (2018). Kardiorenal'nye vzaimootnosheniya u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezn'oyu legkikh: rol' vitamina D [Cardiorenal relationships and a role of vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*, 28(5), 613-621. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-5-613-621> [in Russian].
- [57] Kokturk, N., Baha, A., Oh, Y. -M., Young Ju, J., & Jones, P. W. (2018). Vitamin D deficiency: What does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? a comprehensive review for pulmonologists. *The Clinical Respiratory Journal*, 12(2), 382-397. <https://doi.org/10.1111/crj.12588>