

ХОББ - АТЕРОСКЛЕРОЗА, ЕНДОТЕЛНА ДИСФУНКЦИЯ, ВТОРИЧНА ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

обзори

Торакална Медицина
Том IV, октомври 2012, бр.3

Д. Петрова, С. Найденска, О. Георгиев

Катедра по пропедевтика на вътрешните болести,
Медицински Университет – София

Резюме

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е с нарастваща честота в цял свят, с множество системни усложнения и скъпо лечение. Представени са епидемиологични данни свързващи ХОББ с атеросклерозата, ендотелната дисфункция и пулмоналната хипертония. Описана е ролята на някои молекули (CRP, LDL, IL-6 и др.) участващи в патогенезата ѝ. Ендотелната дисфункция в белодробните артерии е в резултат от промените в експресията и освобождаването на вазоактивни медиатори. Представени са литературните данни за оценка на някои от маркерите свързани с ХОББ. Някои проучвания за клиничната значимост и патогенеза на пулмоналната хипертония (ПХ) са способствали за установяване на множеството ключови и прогностични фактори при умерена до тежка ХОББ. Различни плазмени маркери за ендотелна дисфункция (като азотен оксид, тромбомодулин, с-реактивен протеин, селектини и др.) и тяхната връзка с генотипа са изследвани в по-новите проучвания, свързани със сърдечно-съдовите заболявания.

Ключови думи: хронична обструктивна белодробна болест, атеросклероза, ендотелна дисфункция, пулмонална хипертония, хронична хипоксемия, съдово ремоделиране, селектини, кандидат гени

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - ATHEROSCLEROSIS, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION

reviews

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - ATHEROSCLEROSIS, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION

Thoracic Medicine
Volume IV, October 2012, Issue 3

D. Petrova, S. Naydenska, O. Georgiev

Department of Propedeutic of Internal Medicine
Medical University, Sofia

Abstract

COPD is an increasing burden worldwide, costly disease with multiple systemic consequences. There are compelling epidemiological data linking COPD with atherosclerosis, endothelial dysfunction and pulmonary hypertension. The role of certain molecules (CRP, LDL, IL-6, etc.) in the pathogenesis is described. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries results from changes in the expression and release of vasoactive mediators. Literature data from assessment of numbers of markers associated with COPD are presented. Several studies on clinical significance and pathogenesis of PH have contributed to identifying multiple key and prognostic factors for moderate to severe COPD. Different plasma markers of endothelial dysfunction like NO, thrombomodulin, CRP, selectins etc.) and their relationship with the genotype is followed in newer studies related with cardiovascular disease.

Key Words: Chronic Obstructive Pulmonary disease, atherosclerosis, endothelial dysfunction, pulmonary hypertension, chronic hypoxemia, vascular remodeling, selectins, candidate genes

обзори

ХОББ - АТЕРОСКЛЕРОЗА,
ЕНДОТЕЛНА ДИСФУНКЦИЯ,
ВТОРИЧНА ПУЛМОНАЛНА
ХИПЕРТОНИЯ

Торакална Медицина
Том IV, октомври 2012, бр.3

Въведение

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е хетерогенна, мултисистемна болест с усложнения, различни от тези на обструкцията на дихателните пътища (16, 26). Резултатът се изразява в разнородност на клиничните прояви при пациенти с ХОББ (10). Въпреки, че се дефинира и стадира според ФЕО1, има документ, според който ФЕО1 самостоятелно не е достатъчен за да се опише сложността му. 2011 година бе предложено това да се определя и групира от ключови елементи на клиничните изяви, дефинирайки специфичните фенотипове и допринасяйки за подобряване на схващанията за патофизиологията на ХОББ (11). Тя е представена с нарастваща тежест в световен мащаб, докладвана за шеста водеща причина за смърт през 1990 година и четвърта през 2000. Обезкуражителни са предвижданията ХОББ да достигне трето място по значимост през 2020 година (21).

ХОББ е заболяване със скъпо струващо лечение и с множество системни усложнения. Системните ефекти на болестта се изразяват в структурни и биохимични промени в тъкани и органи извън белите дробове в зависимост от характеристиката на първичното заболяване. По време на екзацербациите на ХОББ е налице голямо разнообразие от системни ефекти, включително атеросклероза, ендотелна дисфункция и вторична пулмонална хипертония.

ХОББ е важен рисков фактор за атеросклероза, но основните механизми не са напълно проучени (22). Патогенезата на атеросклерозата е комплексна и многофакторна. Предполага се, че една от основните причини, водеща до образуването на атероматозни плаки е персистиращото нискостепенно системно възпаление (17). При нормални физиологични условия (без външна намеса), човешкият ендотелиум предотвратява адхезията на левкоцити и активацията на тромбоцитите, което е в основата за образуването на плаката. При патологични състояния, като диабет, ХОББ и затлъстяване, ендотелиумът започва да експресира адхезионни молекули на повърхността, като васкуларната адхезионна молекула-1 (VCAM-1), която позволява на циркулиращите бели кръвни клетки да се прикрепват към увреденият ендотел (21, 25). Веднъж прикрепили се към него те водят до серия от възпалителни реакции.

Редица молекули могат да доведат (или усилят) този процес. Най-добре проучената от тези молекули е С-реактивният протеин (CRP). Това е острофазов протеин, който реагира на възпалителен сигнал. Освободен в системната циркулация, той оказва влияние върху продукцията на други възпалителни цитокини, активира системата на комплемента, повишава разпознаването на липопротеините с ниска плътност (LDL) от макрофагите и благоприятства левкоцитната адхезия към ендотелната стена, като по този начин усилва възпалителната каскада.

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is heterogeneous, multisystem disease with complexities that extend far beyond airway obstruction (16, 26). The result is significant heterogeneity in the clinical presentation of patients with COPD (10). Although COPD is defined and graded by the forced expiratory volume in 1 second (FEV1), there is consensus that FEV1 alone is inadequate in describing the complexity of the disease. It has recently (2011) been proposed that identifying and grouping key elements of patients clinical presentations to define specific phenotypes may allow for improved understanding of the pathophysiology of COPD (11). It represents an increasing burden worldwide, reported to be the sixth leading cause of death in 1990 and the fourth in 2000. Discouragingly it is projected to jump to third place by the year 2020 (21). COPD is a costly disease and is recognized as having multiple systemic consequences. The systemic effects of the disease reflect the structural biochemical alterations occurring in the structures or organs other than the lungs in relation to the characteristics of the primary disease. During exacerbations of COPD a wide variety of systemic effects are seen including atherosclerosis, endothelial dysfunction and secondary pulmonary hypertension.

COPD may be an important risk for atherosclerosis, but the underlying mechanisms are not fully understood (22). The pathogenesis of atherosclerosis is complex and multifactorial. Persistent low-grade systemic inflammation is believed to be one of the centerpiece events leading to plaque formation. There are compelling epidemiological data linking systemic inflammation to atherosclerosis (17). Under normal physiological conditions (and without external insults), the human endothelium does not support leukocyte adhesion, which is the building block of plaque genesis. However, in an inflammatory state (such as diabetes, COPD or obesity), the endothelium begins to over express surface adhesion molecules, such as vascular cell adhesion molecule-1, that allow circulating white blood cells to adhere to damaged endothelial surfaces (21, 25). Once the white cells become adherent to the endothelium, they trigger a whole series of inflammatory reactions.

Certain molecules can promote (or amplify) this inflammatory process. The most studied of these molecules is CRP. It is an acute phase protein that responds to infectious or inflammatory stress. When released into the systemic circulation, CRP can upregulate production of other inflammatory cytokines, activate the complement system, promote uptake of low-density lipoproteins (LDL) by macrophages and foster leukocyte adhesion to vascular endothelium, thereby amplifying the inflammatory cascade. CRP can also upregulate the expression of adhesion molecules and monocyte

CRP също повишава регулацията върху експресията на адхезионни молекули и моноцитния хемотаксичен протеин-1, повишава разпознаването на LDL от макрофагите и взаимодействието с ендотелните клетки за стимулиране на продукцията на интерлевкин-6 и ендотелин-1 (25). Друг острофазов протеин синтезиран от черния дроб е плазменият фибриноген, който също може да бъде използван за предсказване на кардиоваскуларен риск (21).

Системното възпаление е ключов механизъм за атеросклероза. Пациентите страдащи от такива заболявания имат повишен риск от сърдечно-съдова заболяемост и смъртност.

ХОББ се характеризира с персистиращо системно възпаление. В проучване на Sin et al. (2003) са анализирани данни от 6 629 пациента за третото The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) с цел определяне дали маркерите за системно възпаление, включващи CRP, присъстват при пациенти с ХОББ и оценка на възможната връзка с кардиоваскуларен инцидент (22). 2 070 пациента с ХОББ са групирани по степен на ограничение на въздушния поток. Групата от пациенти с тежка степен на ХОББ имат достоверно повишение на нивата на циркулиращите левкоцити, тромбоцити и фибриноген, и 2-3 пъти по-високи нива на CRP, в сравнение с тези без ограничение на въздушния поток (21, 22). Пациентите с умерена ХОББ също показват достоверно, макар и по-малко, нарастване на тези инфламаторни маркери, които не са свързани само с тежка ХОББ. Връзката между ХОББ и нивата на плазмения фибриноген (другият неспецифичен маркер за възпаление и независим рисков фактор за коронарна сърдечна болест) е изследвана при 93 пациента с ХОББ (27). Нивата на плазмения фибриноген са повишени при пациенти със стабилна ХОББ. При екзацербацията на ХОББ нарастването на нивата на интерлевкин-6 е свързано с нарастване на плазмения фибриноген. Множествени регресионни анализи показват, че нарастването на фибриногена е по-значително, когато екзацербациите са свързани с усилване на кашлицата и появата на гнойни храчки. Заключениеето на авторите е, че нарастването на плазмения фибриноген, свързано с висок интерлевкин-6 при пациенти с ХОББ в екзацербация, може да допринесе за нарастващата сърдечно-съдова смъртност (27).

Ендотелна дисфункция

Ендотелът е най-големия орган в тялото и стратегически е разположен между съдовата стена и кръвотока. Ендотелната дисфункция се характеризира с промяна във функцията на ендотела, водещ до намаляване на вазодилатацията, проинфламаторна активност и протромботични свойства, което се свързва с различни кардиоваскуларни заболявания, като хипертония, коронарна болест, хронична

chemotactic protein-1, promote macrophage uptake of LDL and interact with endothelial cells to stimulate the production of IL-6 and endothelin-1 (25). Other acute phase proteins released by the liver, such as plasma fibrinogen, can also be used to predict future cardiovascular events (21).

Systemic inflammation is a key mechanism for atherosclerosis, patients suffering from conditions associated with systemic inflammation should have an excess risk of cardiovascular morbidity and mortality.

COPD is characterized by persistent systemic inflammation. Data were analysed for 6 629 patients (Sin et al. 2003) from the third NHANES (NHANES III) to determine whether systemic inflammatory markers, including CRP, were present in patients with COPD and to assess the possible link with cardiovascular injury (22). The 2 070 patients with COPD were grouped by degree of airflow obstruction. The group of patients with severe COPD had significantly higher circulating leukocyte, platelet and fibrinogen levels and 2-3 times more likely to have elevated CRP levels, compared with subjects without airflow obstruction (21, 22). Patients with moderate COPD also showed significant, albeit smaller, increases in these inflammation markers, which are not solely associated with severe COPD.

The link between COPD and plasma fibrinogen level (another nonspecific marker of systemic inflammation and an independent risk factor for coronary heart disease) was investigated in 93 patients with COPD. Plasma fibrinogen levels were elevated in stable patients with COPD (27). Exacerbation of COPD increased serum IL-6 levels, which was associated with rises in plasma fibrinogen. Multiple regression analyses showed that the increase in fibrinogen was significantly greater when exacerbations were associated with purulent sputum, increased cough and symptomatic colds. The authors concluded that increases in plasma fibrinogen, associated with rises in IL-6 in patients with COPD exacerbation, may contribute to increased cardiovascular mortality (27).

Endothelial dysfunction

The endothelium, the largest organ in the body, is strategically located between the wall of blood vessels and the blood stream. Endothelial dysfunction is characterized by a shift of the action of endothelium toward reduced vasodilatation, a proinflammatory state and protrombic properties and it is associated with most forms of cardiovascular disease such as hypertension, coronary artery disease, chronic heart failure, peripheral ar-

reviews

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - ATHEROSCLEROSIS, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION

Thoracic Medicine
Volume IV, October 2012, Issue 3

обзори

ХОББ - АТЕРОСКЛЕРОЗА,
ЕНДОТЕЛНА ДИСФУНКЦИЯ,
ВТОРИЧНА ПУЛМОНАЛНА
ХИПЕРТОНИЯ

Торакална Медицина
Том IV, октомври 2012, бр.3

сърдечна недостатъчност, периферна съдова болест, захарен диабет и хронична бъбречна недостатъчност (1).

Съдовите функции на ендотела са медиранни от балансираното освобождаване на вазоактивни медиатори, като азотен оксид (NO), простаглицин, ендотелин 1 и ангиотензин при физиологични и патологични условия. Някои от тези медиатори имат антипролиферативни и противовъзпалителни свойства. По тази причина ендотелът играе основна роля в запазването на целостта на съдовата стена (4).

Ендотелната дисфункция на белодробните артерии е налице във всички стадии на ХОББ. Увреждането на ендотелната функция е в резултат на промени в експресията и освобождаването на вазоактивни медиатори. Произведеният от ендотела NO е силен вазодилатор с антипролиферативни свойства, синтезиран от NO синтаза, която конституционално се експресира в ендотелните клетки. Експресията на ендотелния синтез на NO в белодробните артерии е намалена при пациентите с ХОББ и пулмонална хипертония, а също и при пушачи (4). В последната група, експресията на синтез на NO е обратнопропорционална на ендотелната функция. Простаглицинът, който също се синтезира от ендотелните клетки изпълнява подобна функция, като NO. Експресията му е намалена при първична пулмонална хипертония. Понастоящем няма информация за експресията му при вторична пулмонална хипертония. Ендотелин 1 (ET-1) е мощен вазоконстриктор отделян от ендотелните клетки, който също упражнява митогенен ефект върху артериалната гладка мускулатура. Част от ендотелната активност върху гладкомускулните клетки води до нарастване на реактивния кислород. Експресията на ET-1 нараства, както при първична, така и при вторична пулмонална хипертония. При пушачи с нормална белодробна функция, експресията на ET-1 в белодробната артерия не се различава от тази при непушачи (4).

Голям брой маркери като фибриноген, комплемент, CRP, ET-1, IL-6, TNF α и лептин също са свързани с ендотелната дисфункция (29). Плазмените нива на фибриногена варират с тежестта на заболяването при пациенти с ХОББ. В по-нови проучвания (Wouters и съавт. 2007) се показва, че ХОББ е рисков фактор за ендотелна дисфункция. Оценката ѝ е дадена от измерването на поток-медираната дилатация на брахиалната артерия (FMD) и лабораторното измерване на плазмения фибриноген. Резултатът от проучването подкрепя тази хипотеза, като разкрива, че средните нива на фибриногена са значително по-високи в тези случаи, в сравнение с контролите и средния процент на FMD, който е по-нисък. Тези резултати са доказани и в друго проучване на (Moro и съавт. 2008), което показва, че ендотелната дисфункция (измерена с FMD) е значително нарушена при пациенти с ХОББ, в сравнение с контролите (14).

tery disease, diabetes and chronic renal failure (1).

Vascular actions of endothelium are mediated through the balanced release of potent vasoactive mediators, such as nitric oxide (NO), prostacyclin, endothelin (ET)-1 and angiotensin, under both physiological and pathological conditions. Some of these mediators also have anti-proliferative and anti-inflammatory properties. For these reasons, endothelial function plays a pivotal role in preserving the integrity of the vessel wall (4).

Endothelial dysfunction in pulmonary arteries has been shown at both ends of the COPD spectrum, end-stage disease and early mild disease. Impairment of endothelial function results from changes in the expression and release of vasoactive mediators. Endothelium-derived NO is a potent vasodilator with antiproliferative properties synthesized by NO synthase, which is expressed constitutively in endothelial nitric oxide synthase (eNOS) cells. The expression of eNOS is reduced in pulmonary arteries of COPD patients with pulmonary hypertension and also in smokers (4). In the latter group, the expression of eNOS was inversely correlated with endothelial function. Prostacyclin, which is also synthesised by endothelial cells exerts similar actions to NO. The expression of prostacyclin synthase is reduced in primary pulmonary hypertension. At present there is no information about its expression in secondary forms of pulmonary hypertension. ET-1 is a potent vasoconstrictor released by endothelial cells that also exerts a mitogenic effect on arterial smooth muscle cells. Part of ET-1 activity on smooth-muscle cells mediated an increase in reactive oxygen species production. The expression of ET-1 in pulmonary arteries is increased in both primary and secondary forms of pulmonary hypertension. In smokers with normal lung function the expression of ET-1 in the pulmonary artery does not differ from that in nonsmokers (4).

A number of markers like fibrinogen, complement, C-reactive protein, endothelin-1, interleukin 6, tumor necrosis factor- α and leptin are also associated with endothelial dysfunction (29). The plasma fibrinogen level varies with the severity of the disease in patients with COPD. In recent study (Wouters et al. 2007) demonstrate the hypothesis that COPD is a risk factor for endothelial dysfunction. Assessment of endothelial dysfunction was done by measuring flow mediated dilatation (FMD) of the brachial artery and by laboratory measurement of plasma fibrinogen level. The result of this study confirms the rested hypothesis as it reveals that mean fibrinogen level is significantly higher in cases than in controls and mean FMD percent is significantly lower in cases. This result agrees with the result of another study (Moro et al. 2008) which revealed that endothelial function (measured by FMD) was significantly impaired in COPD compared with controls (14).

Пациентите с ХОББ показват значително по-ниски нива на ендотел-зависимата дилатация (измервайки FMD), в сравнение с контролите и тези с тежка ХОББ показват подчертано намаляване на ендотел-зависимата дилатация в сравнение с това при лека и умерена ХОББ. По време на екзацербация се наблюдава голямо разнообразие от системни ефекти, включващи ендотелна дисфункция, повишение на остро фазовия протеин, активиране на системата на комплемента, промени в концентрацията на адипокините и промени в хемостатичното равновесие с повишаване на коагулацията.

Предвид факта, че по-голямата част от пациентите с ХОББ са дългогодишни пушачи, маркерите на ендотелна дисфункция (плазмен фибриноген и нарушен FMD на брахиалната артерия) са статистически достоверно повишени, и свързани с индекс на тютюнопушенето като цяло. Авторите съобщават, че пушенето причинява системно възпаление и ендотелна дисфункция също, и при пасивните пушачи (2). Множество фактори могат да допринесат за ендотелно нарушение, като тютюнопушенето, което е свързано с директен токсичен ефект върху човешките ендотелни клетки и намаляване ендотелната продукция на простаглицин. Пушачите са особено податливи на действието на свободните кислородни радикали и плазмените нива на липидната пероксидаза, които са високи при тях. Статистически значимата разлика между клиничните случаи и контролите по изследваните маркери за ендотелна дисфункция, както при настоящи, така и при бивши пушачи, може да бъде обяснена с ефектите на ХОББ върху ендотелната функция. Следователно по данни на Agustí (2007) ХОББ е патологичен процес, а посредством ефектите на тютюнопушене и рисков фактор за ендотелна дисфункция при по-възрастни пациенти (2).

По последни данни на Agustí и съавт. (2012), които използват шест възпалителни биомаркери в периферна кръв (левкоцитен брой, CRP, IL-6, IL-8, фибриноген, TNF- α) изследвани при 1 755 пациента с ХОББ, 297 пушачи с нормална спирометрия и 202 контроли непушачи проследявани в продължение на три години. Те намират, че при 30% от пациентите с ХОББ няма системно възпаление, докато при 16% е налице. Независимо от това, че нарушението на белодробните съдове са еднакви и за двете групи, при пациентите с персистиращо системно възпаление, показва сигнификантно нарастваща честота на смъртността и чести екзацербации, в сравнение с другите, при които то не се открива (3).

Пулмонална хипертония (ПХ) като усложнение на ХОББ

Едно от честите усложнения, свързано с намалена преживяемост е ПХ. Тя е била установена като предиктивен фактор за по-лош клиничен изход и често използване на здравни средства (16). ПХ е хемодинамична диагноза,

Patients with COPD showed a significantly lower level of endothelium-dependent dilatation (as measured by FMD) than did the controls and patients with severe COPD exhibited a more marked decrease in endothelium-dependent dilatation than did those with mild and moderate COPD. During exacerbations of COPD, a wide variety of systemic effects are seen including endothelium dysfunction (ED), acute-phase protein elevation, triggering of the complement system, changes in adipokine concentrations and a shift of the haemostatic balance to promote coagulation.

Considering the fact, that the most people who get COPD have been long-term smokers, in this study the markers of ED (plasma fibrinogen level and impaired FMD of brachial artery) were significantly positively correlated to smoking index in the total sample. It was reported that smoking can cause systemic inflammation and ED, even in passive smokers (2). A number of factors may contribute to smoking-associated endothelial damage, smoking is associated with a direct toxic effect on human endothelial cells and reduces endothelial prostacyclin production. Smokers appear to be particularly susceptible to the activity of oxygen free radicals and plasma indexes of lipid peroxidation are increased in smokers. The statistically significant difference between cases and controls as regard markers of ED in both current and ex-smokers could be explained by the effect of COPD on the endothelium function or it may be due to the statistically significant difference as regards smoking parameters between cases and controls (Agusti 2007) (2).

The recent data of Agustí et al. (2012) using six inflammatory biomarkers in peripheral blood (white blood cells count, CRP, IL-6, IL-8, fibrinogen, TNF- α) were quantified in 1 755 COPD patients, 297 smokers with normal spirometry and 202 non-smokers controls that were followed-up for three years. They found that 30% of COPD patients did not show evidence of systemic inflammation whereas 16% had persistent systemic inflammation. Even though pulmonary abnormalities were similar in these two groups, persistently inflamed patients during follow-up had significantly increased all-cause mortality compared to non-inflamed ones (3).

Pulmonary hypertension (PH) as a frequent complication

One of the frequent complications related with the shorter survival rates is the PH. It has been identified as a predictive factor of worse clinical outcomes and frequent use of health resources (16). PH is hemodynamic diagnosis that requires

reviews

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - ATHEROSCLEROSIS, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION

Thoracic Medicine
Volume IV, October 2012, Issue 3

обзори

ХОББ - АТЕРОСКЛЕРОЗА,
ЕНДОТЕЛНА ДИСФУНКЦИЯ,
ВТОРИЧНА ПУЛМОНАЛНА
ХИПЕРТОНИЯ

Торакална Медицина
Том IV, октомври 2012, бр.3

която изисква потвърждение с лява сърдечна катетеризация. ПХ при ХОББ принадлежи към 3-та група според СЗО или ПХ дължаща се на белодробни заболявания, или хипоксемия според публикации на IV Световен симпозиум по пулмонална хипертония и данните от 2008 (16). Диагностичните критерии са добре дефинирани: средно пулмонално артериално налягане (СПАН) 25mmHg, с вклинено пулмонално налягане <15mmHg, хемодинамичната дефиниция на ПХ свързана с ХОББ е различна в литературата (16). Сегашните приети критерии за СПАН ≥ 25 mmHg с основа белодробно заболяване с хипоксемия, не успява да обхване сложността на тази диагноза – съдово ремоделиране, хипоксия, сърдечни усложнения и промени в механиката на белите дробове, които допринасят за увеличаване на налягането в белодробната артерия. Несъответствието в дефиницията, многобройните причини за начало на ПХ и инвазивната диагностика допринасят за затруднения в разпознаването на истинската ѝ степен на преобладаване.

Патогенеза

Патогенезата на ПХ при ХОББ е комплексна и се обуславя от много механизми. Хипоксия с хронична вазоконстрикция, сърдечни нарушения, водещи до левокамерна дисфункция и деструкция на белодробния паренхим със загуба на капилярна площ са най-честите цитирани механизми (16).

Считало се е, че първичната водеща сила за развитието на ПХ е пулмоналната артериална вазоконстрикция в отговор на хипоксията. Множество проучвания показват тясната връзка между степента на алвеоларната хипоксия и СПАН или белодробното съдово съпротивление. Редица доказателства насочват към повече комплексни причини за развитието на ПХ. Първо, различни проучвания показват, че кислородотерапията не води до пълно обратно развитие на ПХ при ХОББ. Второ, патологичните изследвания при пациентите с ХОББ с ПХ установяват промени във всички слоеве на съдовата стена, характеризиращи се с нарастване на интимата, хипертрофия на медиата и мускуларизация на малките артериоли. Тези промени в съдовете също се срещат при пациенти без хипоксия с леко ограничение на въздушния поток и при пациенти изложени на тютюнев дим без спирометрични данни за обструкция, предполагайки, че съдовото ремоделиране може да се дължи на механизми, въздействащи върху белодробните съдове независими от хипоксемията. В свое изследване Seimetz и съавт. (19) показват емфизем на модел от мишки, хронично изложени на цигарен дим, предизвиквайки пулмонална съдова дисфункция, съдово ремоделиране и ПХ, срещайки се в началната фаза, като е независима от хипоксията и предхожда развитието на белодробна паренхимна болсет. Те доказват

confirmation by right heart catheterization. Pulmonary hypertension in COPD belongs to WHO group 3 or pulmonary hypertension owing to lung diseases or hypoxemia according to the proceedings of the fourth World Symposium on Pulmonary Hypertension at Data point 2008 (16). The diagnostic criterias are well defined – mean pulmonary artery pressure (mPAP) 25mmHg with a pulmonary capillary wedge pressure (PCWP)<15mmHg, the hemodynamic definition of pulmonary hypertension related to COPD has been inconsistent in the literature (16). The current accepted criterion, mPAP 25mmHg or more, with underlying hypoxic lung disease fails to capture the complexity of this diagnosis in which vascular remodeling, hypoxia, cardiac comorbidities and changes in lung mechanics all contribute to elevated pulmonary artery pressures. The inconsistencies in definition, multiple causes for the onset of pulmonary hypertension and the invasiveness of diagnostic testing have contributed to difficulties identifying its true prevalence.

Pathogenesis

The pathogenesis of PH in COPD is likely complex and driven by multiple mechanisms. Hypoxia with chronic hypoxic vaso-constriction, cardiac comorbidities, resulting in left ventricular dysfunction and subsequent elevations in left heart filling pressures, pulmonary vascular remodeling, and parenchymal lung destruction with loss of capillary surface area are common mechanisms cited (16).

It has been thought that the primary driving force behind the development of PH is pulmonary arterial vasoconstriction in response to hypoxia. Multiple studies have demonstrated a close relationship between the degree of alveolar hypoxia and mPAP or pulmonary vascular resistance. Several lines of evidence point toward a more complex cause for the development of PH. First, several studies found that oxygen therapy does not fully reverse PH of COPD. Second, pathologic studies in COPD patients with PH identified changes in all layers of the vessel wall, characterized by prominent intimal thickening, medial hypertrophy and muscularization of the small arterioles. These pulmonary vascular changes also occur in nonhypoxic patients with mild airflow obstruction and in patients with tobacco exposure without spirometric evidence of airflow obstruction, suggesting that vascular remodeling may be driven by mechanisms affecting the pulmonary vasculature independent of hypoxemia. In a study that appears to be consistent with the pathologic findings described in humans Seimetz et al. (19) used an emphysema model of mice chronically exposed to tobacco smoke and found that pulmonary vascular dysfunction, vascular remodeling and PH occurred early were independent of hypoxia and preceded the development of parenchymal lung disease. They found an independent causative role for both inducible nitric oxide synthase and peroxynitrite in the de-

независимата роля за индукцията на NO-синтазата и на пероксинитрита за развитието на емфизем и ПХ. Тези данни не само подкрепят факта, че пулмоналната хипертония се развива независимо от хипоксията при пациенти с ХОББ, но също показват, че това е условие за ранното ѝ развитие в хода на белодробното заболяване, независимо от степента на увреждане на белодробния паренхим.

Въпреки че е ясно, че хипоксията не е единствената считана причина за първичната водеща сила за развитието на ПХ при ХОББ, алтернативните механизми отговорни за нея в този случай не са напълно проучени. Системното възпаление е позната част за ХОББ и то може да допринесе за развитието ѝ при тези пациенти. Разширяването на белодробното съдово ремоделиране корелира с тежестта на клетъчния инфилтрат при възпалителния процес в малките дихателни пътища. Пациентите с ХОББ имат нарастване на броя на клетките на възпалението инфилтриращи адвентицията на мускулните белодробни артерии, сравнено с непушачи. Този инфилтрат е съставен главно от активирани Т-лимфоцити с преобладаване на CD8+Т клетъчния подтип без промяна в неутрофилите, макрофагите и В-лимфоцитите.

Пациентите с лека към умерена ХОББ показват нарастване на експресията на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) в белодробните артерии, сравнени с контролите непушачи. Експресията на VEGF корелира с дебелината на артериалната стена, предполагайки възможната роля на VEGF в патогенезата на белодробното съдово ремоделиране при ХОББ. При пациенти с напреднал ХОББ и тежък емфизем експресията на VEGF в белодробните артерии е по-ниска, отколкото при пациенти с лека към умерена болест и няма разлика с контролите непушачи предполагайки ниска регулация на VEGF при пациенти с емфизем, което е водеща причина за апоптозата на ендотелните клетки (12).

При ХОББ, трансформиращият растежен фактор β (TGF β) също е замесен в съединително тъканната депозиция и натрупване на макрофаги в дихателните пътища. При пациенти с много тежка ХОББ експресията на II тип рецептор (TGF β RII), а не TGF β е увеличена в tunica media и intima по протежение на белодробните артерии (БА) с нормална клетъчна пролиферация и в двата слоя на съдовата стена. Предполага се, че TGF β вероятно има протективна роля (ограничаваша клетъчната пролиферация) и вероятно други растежни фактори освен TGF са замесени в ремоделирането на белодробните съдове Hassoun и съавт. (2009) (12).

Chaouat и съавт. (8) показват, че високите циркулиращи нива на IL-6 директно корелират с увеличеното СПАН, а те от своя страна са генетично детерминирани. CRP също е в корелация с белодробното артериално налягане, а ендотелин-1 е вероятен вазоконстриктор, играещ роля в съдовото ремоделиране и ПХ.

development of emphysema and PH. These findings not only highlight the fact that pulmonary hypertension develops independent of hypoxemia in COPD patients but also suggest that this may be a condition that develops early in the course of lung disease independent of the degree of parenchymal lung damage.

Although it is clear that hypoxia may not, as once believed, be the primary driving force in the development of pulmonary hypertension in COPD, alternative mechanisms responsible for pulmonary hypertension in this setting have not been clearly identified. Systemic inflammation is a known component of COPD and inflammation may contribute to the pathogenesis of pulmonary hypertension in these patients as well. The extent of pulmonary vascular remodeling correlates with the severity of the inflammatory cell infiltrate in small airways. The patients with COPD have an increased number of inflammatory cells infiltrating the adventitia of muscular pulmonary arteries (PAs) as compared with nonsmokers. This inflammatory infiltrate is largely constituted by activated T lymphocytes with a predominance of the CD8+T cell subset without change in neutrophils, macrophages and B-lymphocytes.

Patients with mild-to-moderate COPD show increased expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in PAs compared with control nonsmokers. The VEGF expression correlates with arterial wall thickness, suggesting a potential role of VEGF in the pathogenesis of pulmonary vascular remodeling in COPD. In patients with advanced COPD and severe emphysema the expression of VEGF in PAs is lower than in patients with mild-to-moderate disease and does not differ from control nonsmokers, suggesting down regulation of VEGF in patients with emphysema that might lead to endothelial cell apoptosis (12).

In COPD transforming growth factor beta (TGF- β) has been implicated in connective tissue deposition and airway macrophage recruitment. In patients with very severe COPD, the expression of type II receptor (TGF- β RII) but not TGF- β is increased in the tunica media and intima of PAs along with a normal cell proliferation rate in both layers of the vessel wall, suggesting that TGF- β might exert a protective role (restraining cell proliferation) and that growth factors other than TGF- β might be involved in pulmonary vascular remodeling Hassoun (12).

Chaouat et al. (8) showed that elevated circulating levels of IL-6 directly correlated with elevations in mPAP and furthermore IL-6 levels correlated with genotypic variations. C-reactive protein levels have also been shown to correlate with both pulmonary artery pressure and levels of endothelin-1, a potent vasoconstrictor pos-

reviews

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - ATHEROSCLEROSIS, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION

Thoracic Medicine
Volume IV, October 2012, Issue 3

обзори

ХОББ - АТЕРОСКЛЕРОЗА,
ЕНДОТЕЛНА ДИСФУНКЦИЯ,
ВТОРИЧНА ПУЛМОНАЛНА
ХИПЕРТОНИЯ

Торакална Медицина
Том IV, октомври 2012, бр.3

Отделни проучвания се базират на вариациите в гена за серотонин свързан с наличието на ПХ при пациенти с ХОББ и възможно взаимодействие между генетичните вариации и степента на възпаление. Тези проучвания подкрепят, както ролята на инфламаторните процеси в патогенезата на ПХ, така и тази на генетичната предиспозиция.

Клинична значимост

Широкото разпространение на ПХ в общата популация на ХОББ е неопределена, защото пациентите със стабилно заболяване не се подлагат рутинно на лява сърдечна катетеризация. Най-много проучвания публикувани по тази тема се фокусират върху пациенти с умерена до тежка форма с предстояща трансплантация на бял дроб, защото хемодинамичните данни от сърдечната катетеризация са част от стандартната трансплантационна оценка. Тези проучвания установяват, че ПХ е честа при напреднала ХОББ.

Няколко проучвания се опитват да определят разпространението на ПХ в голяма група от пациенти с напреднало заболяване. Едно проучване на Cuttica и съавт. (2010) върху 120 пациенти с много тежка форма на ХОББ (средно ФЕО1 27% от предвиденото), използващо дефиницията за ПХ СПАН >25mmHg, намира че 98% от пациентите имат ПХ (9). Мнозинството от тях (61.4%) имат увеличено вклинено налягане >12mmHg (налягането, измерено чрез вклиняване на белодробен катетър с надут балон в малък белодробен артериален клон, даващ индиректни данни за налягането в ляво предсърдие), което навежда на мисълта, че причината за нея са съществуващите сърдечни нарушения. От най-голямо значение е използването на лява сърдечна катетеризация за ясно определяне на хемодинамиката при пациенти с ХОББ. Във второ последващо проучване на Thabut и съавт. (2005) са оценявани 215 пациента по обем редуцираща хирургия или трансплантация (средно ФЕО1 24% от предвиденото). Използвайки дефиницията за пулмонална хипертония като СПАН >25mmHg (пациентите с вклинено налягане са изключени), наличието на ПХ е описана в 50.2% от случаите (24). Най-обширното проучване оценява 4 930 пациенти от листата за белодробна трансплантация с първична диагноза ХОББ. ПХ е дефинирана използвайки критериите за 1-ва група ПАХ (СПАН 25mmHg с вклинено налягане <5mmHg) и пулмонална венозна хипертония, като СПАН \geq 25mmHg с вклинено налягане >15mmHg. Честотата на ПХ в тази група е 31% и допълнително 17% с пулмонална венозна хипертония.

ПХ не само присъства при напреднала ХОББ, но е и независим прогностичен фактор. Наличието на ПХ при ХОББ има ясен и добре документиран ефект върху смъртността. В проучване на Cuttica и съавт. се установява, че присъствието на ПХ и пулмонална венозна

тутално да играе роля в васкуларно ремоделиране и пулмонална хипертония. Няколко проучвания са открили също варианти на гена за серотонин, свързан с наличието на ПХ при пациенти с ХОББ и възможно взаимодействие между генетичните вариации и степента на възпаление. Тези проучвания подкрепят, както ролята на инфламаторните процеси в патогенезата на ПХ, така и тази на генетичната предиспозиция.

Clinical significance

The prevalence of pulmonary hypertension in the general COPD population is undefined because stable COPD patients do not routinely undergo right heart catheterization. Most studies published on this topic focus on patients with moderate-to-severe disease awaiting lung transplantation because hemodynamic data from cardiac catheterization are part of the standard transplant evaluation. These studies have found that pulmonary hypertension is common in advanced COPD.

Several studies have attempted to define the prevalence of pulmonary hypertension in large cohorts of patients with advanced lung disease. One study Cuttica et al. (2010) evaluating 120 patients with very severe COPD (mean FEV1 27% predicted) using a definition for pulmonary hypertension of a mPAP higher than 20 mmHg found 90.8% of patients had pulmonary hypertension (9). The majority (61.4%) of them had an elevated PCWP of more than 12 mmHg, suggesting the cause of their pulmonary hypertension as being related to underlying cardiac abnormalities. This highlights the importance of using right heart catheterization to clearly define hemodynamics in patients with COPD. A second study Thabut et al. (2005) followed 215 patients being evaluated for lung volume reduction surgery or lung transplantation (mean FEV1 24% predicted). Using a definition of pulmonary hypertension as a mPAP of more than 25 mmHg (patients with elevated PCWP were excluded), the prevalence of pulmonary hypertension was noted to be 50.2% (24). The largest study to date evaluated 4 930 patients listed for lung transplantation with the primary diagnosis of COPD. Pulmonary hypertension was defined using group 1 pulmonary arterial hypertension (PAH) criteria (mPAP 25 mmHg with PCWP < 5mmHg) and pulmonary venous hypertension as mPAP 25mmHg or more with PCWP more than 15mmHg. The prevalence of pulmonary hypertension in this cohort was reported to be 31% with an additional 17% having pulmonary venous hypertension.

Not only is pulmonary hypertension in advanced COPD common, but it is also an independent prognostic factor. The presence of pulmonary hypertension in COPD has clear and well documented effects on mortality. A study Cuttica et al. found that the presence of both pulmonary

хипертония са свързани с намалена преживяемост, отчитайки възраст, пол, етническа принадлежност и BMI. Наличието на СПАН >25mmHg е асоциирано в 50% с 5 годишна преживяемост (9). В проучване с нетрансплантирани болни Stone и съавт. (23) изследват 43 пациенти с ХОББ приети за екзацербация и намират ехокардиографски данни за ПХ (дефинирана като систолно пулмонално налягане >45mmHg), които се свързват с преживяемост по-малка от 1 година. Този резултат е независим от възраст, белодробна функция, КГА. Подобно друго проучване (Kessler и съавт. (13) показва, че наличието на СПАН >18mmHg в стабилна група от амбулаторно болни с умерено-тежка към тежка ХОББ е един от най-силните предиктори за хоспитализация по повод на екзацербация на ХОББ.

В повечето нови проучвания се изследват резултатите от ПХ при пациенти с напреднала ХОББ във функционално отношение. В проучване с най-силни упражнения, данните са с най-малък брой пациенти, което въпреки това подпомага ехокардиографската оценка на СПАН за определянето на ПХ. Ограничението на ехографията за оценка на наляганята, поспециално при пациентите с ХОББ, прави трудна крайната преценка и заключение. Авторите заключават, че наличието на ПХ не е свързано с по-лошия 6-минутен тест или някои промени измерени с кардио-пулмонални тестове. За разлика от това, Sims и съавт. (20) оценяват 362 пациента с тежка ХОББ с лява сърдечна катетеризация, определят хемодинамиката и откриват, че по-високото СПАН е свързано с по-къса дистанция на 6-минутния тест след въвеждане на демографските данни, белодробната функция и вклинено налягане за пациента. Те намират, че в 95%, от случаите за всеки 5mmHg нарастване на СПАН, дистанцията намалява с 11m на теста за 6 минутната разходка. Cuttica и съавт. (9) оценяват 1 154 пациента с лява сърдечна катетеризация и определяйки хемодинамиката, намират връзка между СПАН и 6-минутната разходка независимо от белодробната функция, и оклузията на пулмоналното налягане. Тези две обширни проучвания с добре подбрани пациенти дават яснота във функционалното влияние на ПХ при пациенти с напреднала ХОББ.

В класическото схващане за ПХ при ХОББ, ПХ се разглежда като обичайна, обикновено лека и с неясно клинично значение. В опитите на Scharf и съавт. (18) и Thabut и съавт. (24) леката към умерено-тежка ПХ е определена като СПАН 20-35 и 25-45 mmHg, респективно и 86-96% от пациентите попадат в този диапазон. Thabut и съавт. (24) представят клъстер анализ на данните си и установяват, че 7.4% от пациентите се характеризират с относително запазена белодробна функция (ФЕО1 48.5%) „умерено тежка към тежка“ повишеното СПАН (средно 39.8mmHg) и тежка хипоксемия (сред-

hypertension and pulmonary venous hypertension was associated with a decreased survival after adjusting for age, sex, ethnicity and BMI (9). In a study of a nontransplant population, Stone et al. (23) followed 43 COPD patients admitted for COPD exacerbation and found that echocardiographic evidence of pulmonary hypertension (defined as a systolic pulmonary artery pressure >45 mmHg) was associated with a strikingly lower 1-year survival. This survival effect was independent of age, lung function (FEV1), arterial pH, pCO₂, or pO₂. This study compliments the classic study by Kessler et al. (13) demonstrating that the presence of a mPAP more than 18 mmHg in a stable group of outpatients with moderate-to-severe COPD was one of the strongest independent predictors of hospitalization for COPD exacerbation.

More recently, several studies have explored the effect of pulmonary hypertension in advanced COPD patients on functional outcomes. The study with the most robust exercise data has the smallest number of patients and relies on echocardiographic estimation of mPAP to define pulmonary hypertension. The limitations of echocardiogram to estimate pressures, especially in COPD patients, make it difficult to draw firm conclusions from this study. This study reported that the presence of pulmonary hypertension was not associated with lower 6-min walk distance or any variables measured during cardiopulmonary exercise testing. In contrast, Sims et al. (20) evaluated 362 patients with severe COPD right heart catheterization defined hemodynamics and found that a higher mPAP was associated with shorter 6min walk distance after adjusting for patient demographics, lung function, and PCWP. They found an 11m decline in 6-min walk distance for every 5mmHg rise in mPAP 95%. Cuttica et al. (9) evaluated 1 154 patients with right heart catheterization defined hemodynamics and found an association between mPAP and 6-min walk distance independent of lung function and pulmonary artery occlusion pressure. These two large studies with well characterized patients suggest a clear functional impact of pulmonary hypertension on patients with advanced COPD.

The classic teaching in COPD pulmonary hypertension is that PH is common usually mild and is of questionable clinical relevance. In the trials by Scharf et al. (18) and Thabut et al. (24) mild-to-moderate pulmonary hypertension was defined as mPAP 20-35 and 25-45 mmHg, respectively and 86-96% of patients were reported to fall into these ranges. Thabut et al. (24) performed a cluster analysis of their data set and identified 7.4% of patients who were characterized by relatively preserved lung function (FEV1 48.5%) “moderately to severely” elevated mPAP (mean 39.8 mmHg) and severe hypoxemia (mean pO₂ 46.2 mmHg) and

reviews

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - ATHEROSCLEROSIS, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION

Thoracic Medicine
Volume IV, October 2012, Issue 3

обзори

ХОББ - АТЕРОСКЛЕРОЗА,
ЕНДОТЕЛНА ДИСФУНКЦИЯ,
ВТОРИЧНА ПУЛМОНАЛНА
ХИПЕРТОНИЯ

Торакална Медицина
Том IV, октомври 2012, бр.3

но pO_2 46.2mmHg). Авторите предполагат, че това може да означава съдов фенотип, който евентуално толерира съдоразширяваща терапия. Chaouat и съавт. (7) също установяват, че 2.7% от пациентите в тяхната група имат тежка ПХ (СПАН >40mmHg). Когато изключат тези с коморбидитет, който може да доведе до ПХ, те установяват, че 1.1% имат тежка ПХ, Thabut и съавт. показват също, че тази подгрупа има забележимо по-лоша преживяемост в сравнена с групата без ПХ СПАН <20mmHg).

Това са данните, които илюстрират, че СПАН прекъсва определянето на тежестта на ПХ с клинично приложение. Това е добре описано в литературата за ПХ, тъй като СПАН е лош предиктор за тежестта на заболяването и изхода от него. В проучванията на Thabut и съавт. и Chaouat и съавт. върху пациенти с напреднала ХОББ, се вижда ясно, че и най-малкото повишение на СПАН при тези пациенти повлиява смъртността, хоспитализациите и изхода на пациента.

Плазмени маркери за ендотелна дисфункция при ПХ

Общите белези на различните форми на ПХ включват дисбаланс между коагулационна и фибринолитична система и между пролиферация на гладкомускулните клетки и клетките в интимата на съдовете (6).

При пациенти с ПХ са намалени плазмени нива на азотен оксид и тромбомодулин. Продуцираният от ендотелиумът NO е мощен вазодилатор и инхибитор на тромбоцитната агрегация. Тромбомодулинът е разположен на ендотелната повърхност за свързване и инактивиране на тромбина с последваща активация на протеин С. При пациентите с ПХ от различен произход е засилен краткосрочният белодробен вазодилаторен отговор към L-аргинин, показвайки увреждане на белодробния съдов тонус, което е важно за патофизиологията на заболяването. При пациенти с ПХ се наблюдава намаление на NO.

Плазмените нива на тромбомодулин също са намалени, водещо до образуване на тромби, което е често установявано при тези пациенти. Високите му нива са свързани с намален риск от коронарна болест. Casoub и съавт. (5), наблюдават ниски нива при пациенти с по-тежки форми на прекапиларна ПХ.

Селективните (sP, sE, sL), заедно с другите адхезионни молекули играят ключова роля в патогенезата на тромбозите, възпалението, имунологичните отговори и инфекции в съдовете. Те се асоциират с множество заболявания и се отделят в циркулацията, където могат да бъдат открити в течна форма (sP, sE и sL селектини). sP се намират в α -гранулите на тромбоцитите и в телцата на Weibel-Palade на ендотелните клетки, и са увеличени при тромбогенни състояния, като

suggested that this may represent a vascular phenotype that may potentially benefit from vasodilator therapy. Chaouat et al. (7) also found that 2.7% of patients in their cohort had "severe pulmonary hypertension" (mPAP>40mmHg). When they eliminated those with comorbid conditions that could contribute to pulmonary hypertension, they found 1.1% had severe pulmonary hypertension with a similar profile as found by Thabut et al. They also showed that this subgroup appeared to have a lower survival compared with the non-pulmonary hypertension group with a mPAP less than 20mmHg.

It is datatable whether an arbitrary mPAP cutoff to define the severity of pulmonary hypertension is clinically relevant. It is well described in the PAH literature that mPAP is a poor predictor of disease severity at outcomes. Although the studies by Thabut et al. and Chaouat et al. clearly define a subset of patients with advanced COPD and marked elevation of the mPAP, the existing data would suggest, that even small elevations in the mPAP in patients with advanced COPD can influence mortality, hospitalization and patient-centered functional outcomes.

Plasma markers of endothelial dysfunction in Pulmonary Hypertension

Common features of different forms of PH include an imbalance between coagulation and fibrinolytic systems and between proliferation of the vascular smooth muscle cells and the cells of the intima (6).

In patients with PH levels of NO and trombo-modulin (TM) are reduced in plasma. NO produced by endothelium is a powerful vasodilator and inhibitor of platelet aggregation and TM is the endothelium surface site for binding and inactivating thrombin with subsequent activation of protein C. In patients with PH of various origins, an exaggerated short-term pulmonary vasodilator response to L-arginine suggest a relative impairment of pulmonary vascular tone and thus may be important in the pathophysiology of the disorder. Decreased NO levels have been shown in patients with PH.

Plasma levels of TM have been shown to be reduced which may contribute to the initiation or worsening of thrombosis frequently found in these patients. Elevated levels of TM are associated with a decreased risk of coronary artery disease Casoub and colleagues (5) observed lower TM levels in patients with the more severe form of precapillary PH.

Selectins (sP, sE, sL) together with other adhesion molecules, play a key role in the pathogenesis of thrombosis, inflammation, immunologic responses, and infections in the vasculature. They are upregulated in a variety of disease states and in some instances, they are released into the circulation where they can be detected in soluble form (sP, sE, and sL selectin). sP found in the α -granules of the platelets and in the Weibel-Palade bodies of endothelial cells, has been shown to be elevated

миокарден инфаркт, дълбока венозна тромбоза, тромботична тромбоцитопенична пурпура и хепарин индуцирана тромбоцитопения. sL-селектинът участва в адхезията на левкоцитите към ендотела и се е считало, че играе важна роля в атеросклерозата. sE е свързано с ексцитация в съдовите ендотелни клетки при патологични изменения, исхемия, цитокини, тъканен фактор и тромбин. Повишените плазмени нива могат да доведат до ендотелна дисфункция или патологични изменения. Високите нива на sP и sE селектини се наблюдават при ПХ с налична ендотелна дисфункция и тромбоцитна активация, наблюдаваща се при тези заболявания. Редукцията на тоталния NO е в съответствие с увеличената тромбоцитна активност и бързото увеличаване на sP селектин, защото NO е мощен инхибитор на тромбоцитната адхезия и агрегация. sL-селектинът синтезиран от голям брой левкоцити, играе роля в миграцията на лимфоцитите в периферните лимфни възли и местата на хронично възпаление, и на левкоцитите в местата на остро възпаление. Пациентите с ПХ показват сигнификантно намалени нива на sL-селектин. В проучване на Cella et al. (2001). Върху група от 15 пациента с тежка ПХ и 20 пациента със здрави контроли се установява, че при пациентите с ПХ sP и sE селектините са увеличени, докато sL е бил по-нисък в сравнение с нивата на селектините при контролите. Разликата между пациентите с ПХ и контролите са сигнификантни само за sL и sE. Нивата на NO са достоверно по-ниски при пациентите с ПХ, в сравнение с тези при контролите. Слаба корелация е намерена между тромбомодулина в плазмата и нивото на систолното белодробно артериално налягане.

Възпалението и ендотелната дисфункция се базират на хипотезата, че кандидат гените (CRHR1, ITPPR2 и VDR) от проучването за ХОББ са свързани с маркерите за системното възпаление и ендотелна дисфункция при възрастната популация. Wilker et al. (28) са проучили гените за респираторната болест свързана с маркерите за възпаление и ендотелна дисфункция при възрастни мъже.

Плазмените нива на циркулиращият С-протеин, фибриноген, вътрклетъчната адхезионна молекула-1 (ICAM-1) и съдовата клетъчна адхезионна молекула-1 (VCAM-1) са преобладавали от 679 участници възрастни мъже в проучването Normative Aging Study. В изследваната група, връзката между нивата на биомаркерите и генотипа е била анализирана, използвайки линейни смесени ефекти, със случайно прекъсване за всеки пациент, като моделите са групирани по възраст и индекс на телесна маса (BMI).

Авторите установяват, че кандидат гените, които играят роля в патогенезата на ХОББ също могат да увеличат нивата на серумните маркери на възпалението и ендотелната дисфункция. Посредством някои нови специ-

in the thrombogenic states such as myocardial infarction, deep venous thrombosis, thrombotic thrombocytopenic purpura and heparin-induced thrombocytopenia. sE-selectin is involved in adherence of leukocytes to the endothelium, which have been postulated as playing an important role in atherosclerosis. sE-selectin is overexpressed in vascular endothelium cells by injury, ischemia, cytokines, tissue factor and thrombin. Increased plasma levels could reflect endothelial dysfunction or damage. The increased levels of sP-selectin and sE-selectin observed in PH may represent endothelial dysfunction and platelet activation observed in these disorders. The reduction in total NO is in accordance with the increased platelet activation expressed as elevated sP-selectin, because NO is a powerful inhibitor of platelet adhesion and aggregation. sL-selectin, expressed in a wide variety of leukocyte, plays a role in the migration of lymphocyte into peripheral lymph nodes and sites of chronic inflammation and the migration of leukocyte into acute inflammatory sites. The patients with PH showed significantly reduced levels of sL-selectin. In the study reported by Cella et al. (2001) in a group of 15 patients with severe PH and 20 patients were healthy control subjects. In patients with PH, sP and sE-selectins were elevated, whereas sL-selectin was lower in comparison with the selectin levels in control subjects. The differences between patients with PH and control subjects were significant only for sL-selectin and sE-selectin. The NO level was significantly lower in patients with PH compared with the NO level in control subjects. Only a weak correlation was found between thrombomodulin plasma levels and magnitude of systolic pulmonary artery pressure.

Inflammation and endothelial dysfunction based on the hypothesis that candidate genes for a study of Chronic Obstructive Pulmonary Disease are associated with markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in an aging population. Wilker et al. (28) have studied the candidate genes for Respiratory disease associated with markers of inflammation and endothelial dysfunction in elderly men.

Plasma levels of circulating C-reactive protein (CRP), fibrinogen, intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) were obtained from 679 elderly male participants in the Normative Aging Study. In the discovery cohort, the relationship between biomarker level and genotype was analyzed using linear mixed effects with random intercept for each subject and models were adjusted for age and BMI.

The authors found that the candidate genes though to play a role in the pathogenesis of COPD may also influence levels of serum markers of inflammation and endothelial dysfunction via several novel SNP associations which have

reviews

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE - ATHEROSCLEROSIS, ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION

Thoracic Medicine
Volume IV, October 2012, Issue 3

Обзори

ХОББ - АТЕРОСКЛЕРОЗА,
ЕНДОТЕЛНА ДИСФУНКЦИЯ,
ВТОРИЧНА ПУЛМОНАЛНА
ХИПЕРТОНИЯ

Торакална Медицина
Том IV, октомври 2012, бр.3

фични нуклеотидни последователности (SNP) връзки, които по-рано не са били свързани със сърдечно-съдово заболяване. Корелацията между тези четири маркера варира от 0.036 до 0.5. Само корелацията между фибриногена и VCAM-1 не е статистически значима и нивото $p < 0.5$. Не са дадени факти относно стратификацията на намерената популация, когато всичките от 101 различни SNP са изследвани за идентичност с намаляващо групиране използвайки PLINK (15).

Заклучение

ХОББ е актуална, хетерогенна, мултисистемна болест със скъпо струващо лечение и основателни предвиждания да достигне 3-то място по значимост през 2020г. Експериментално е доказана важната роля на острофазовите протеини CRP и плазмения фибриноген за предсказване на бъдещ кардиоваскуларен риск и тежестта на протичане на ХОББ. Във всички стадии на ХОББ, както и при пушачи е налице ендотелна дисфункция съпътствана от увеличаване на CRP и плазмения фибриноген. Пулмоналната хипертония е често усложнение с неблагоприятна прогноза за изхода от заболяването. В литературата не съществува общо приета дефиниция за СПАН и наличието на ПХ. Функционалните тестове и показатели имат важно значение като индикатор за тежестта и изхода на ХОББ. Основна роля в патогенезата на ПХ е хроничната хипоксия и хипоксемия, както и системното възпаление и генетичната предиспозиция.

not previously been associated with cardiovascular disease. The correlation between these four markers ranged from 0.036 to 0.5. Only the correlation between fibrinogen and VCAM-1 was not statistically significant at the $p < 0.5$ level. No evidence of population stratification was detected when a total of 101 unlinked single nucleotide polymorphisms (SNPs) were tested for identity-by-descent clustering using PLINK (15).

Conclusion

COPD is actual, heterogeneous, multisystem disease with costly treatment and tendency to get 3rd place of importance in 2020. The important role of acute phase proteins CRP and plasma fibrinogen for prediction of future cardiovascular risk and the clinical outcomes of COPD is proved experimentally. In the whole spectrum of COPD, as well as in smokers is found endothelial dysfunction accompanied by augmentation of SRP and plasma fibrinogen. The pulmonary hypertension is often complication with worse prognosis for the disease outcome. The functional tests and parameters have significant importance as indicator for severity and outcome of COPD. The chronic hypoxia and hypoxemia, as well as the systemic inflammation and genetic predisposition have basic role in the pathogenesis of pulmonary hypertension.

Книгопис:

References:

1. Abd-Al-Atty M., et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Endothelial Dysfunction in Older Man. *Middle East Journal of Age and Ageing*. January 2011, Volume8-Issue 1.
2. Agusti A. Systemic effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. What we know and what we don't know (but should). *The proceedings of the American Thoracic Society* 2007; 4:522-525.
3. Agusti A., Edwards L., et al. Persistent Systemic Inflammation is Associated with Poor Clinical Outcomes in COPD: A Novel Phenotype. *PLOS ONE* 7(5) e 37483 (2012) PP ID 2264038.
4. Barbera J., Peinado V., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease – Eur Respir J 2003;21:892-905.
5. Cacoub P., Karmochkine M., Dorent R et al. Plasma levels of thrombomodulin in pulmonary hypertension. *Am J Med* 1996; 101:160-164.
6. Cella G., Bellotto F., Tona F., Plasma markers of Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension. *Chest* 2001; 120:1226-1230.
7. Chaouat A., Buguet A., Kadaoui N et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:189-194.
8. Chaouat A., Savale L., Chouaid C., et al. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension. *Chest* 2009; 136:678-687.
9. Cuttica M., Kalhan R., Shlobin O., et al. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med* 2010; 104:1877-1882.
10. De Torres JP, Bastarrika G., Zagaceta J. et al. Emphysema presence, severity and distribution has little impact on the clinical presentation of a cohort of patients with mild to moderate COPD. *Chest* 2011 139:36-42.
11. Han MK., Agusti A., Calverly PM., et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:598-604.
12. Hassoun P., Mouthon L. Barbera J; Inflammation, Growth Factors and pulmonary Vascular Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 54:5-10-9.
13. Kessler R., Faller M., Fourgant G et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:158-164.
14. Moro L., Pedone C., Scralata S et al. Endothelial dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Angiology* 2008; 59 (3):357-364.
15. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet* 2007; 81:559-575.
16. Randy Orr., Lewis J., Cuttica M. Pulmonary hypertension in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease; *Curr Opin Pulm Med*. 2012; 18(2):138-143.
17. Ridker P., Clinical application of C-reactive protein of cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363-369.
18. Sharf S., Iqbal M., Keller C et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:314-322.
19. Siemets M., Parajuli N., Pichl A. et al. Inducible NOS inhibition reverses tobacco-smoke-induced emphysema and pulmonary hypertension in mice. *Cell* 2011; 147:293-305.
20. Sims M., Margolis D., Localio A., et al. Impact of pulmonary artery pressure on exercise function in severe COPD. *Chest* 2009; 136:412-419.
21. Sin D., Anthonisen N., Agusti A., et al. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28:1245-1257.
22. Sin D., Man S., Why are patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107:1514-1519.
23. Stone A., Machan J., Mazer J. et al. Echocardiographic evidence of pulmonary hypertension is associated with increased 1-year mortality in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2011; 189:207-212.
24. Thabut G., Dauriat G., Stern J., et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127:1531-1536.
25. Verma S., Yeh E. C-reactive protein and atherothrombosis beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285:R1253-R1256.
26. Voudracek SF, Voduel NF, Dermott MT et al. The relationship between adipokines, body composition and bone density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4:267-277.
27. Wedzicha J., Seemungal T., MacCallum P., et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemostasis* 2000; 84:210-215.
28. Wilker E., Alexeeff S., Poon A. Candidate genes for Respiratory Disease Associated with Markers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in Elderly Man. *J atherosclerosis* 2009 October 206 (2):480-485.
29. Wouters E., Groenewegen, Dentener M., et al. Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The role of Exacerbations. *Proc. Am Thorac Soc* 2007; 4(8): 626-634.

Кореспонденция:

доц. д-р Даниела Петрова
Катедра по пропедевтика
на вътрешните болести
Медицински Университет – София
ул. "Св. Георги Софийски" 1
София 1431

Correspondence:

assoc. prof. Daniela Petrova MD
Department of Propedeutic
of Internal Diseases
Medical University, Sofia
"St. Georgi Sofijski" str.
Sofia 1431

e-mail: ssn@multicom.bg