

УДК 616-009.12+616.24-611-018.74

ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР, УРОВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА И ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ.

Даурова М.Д., Бигаева Д.У., Гатагонова Т.М., Болиева Л.З., Овсянникова А.И.
ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владикавказ, e-mail: daurovamadina@yandex.ru

Высокая распространенность коморбидных состояний, таких как артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких, определяет необходимость поиска общих патогенетических механизмов их развития. В статье представлены собственные данные по изучению эндотелиальной дисфункции и ее взаимосвязи с активностью системного воспаления у больных с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. Полученные результаты свидетельствуют о наличии дисфункции эндотелия и нарушений липидного обмена как у больных с артериальной гипертензией, так и у больных с хронической обструктивной болезнью легких, что подтверждает важную патогенетическую роль указанных процессов в развитии и прогрессировании этих заболеваний, а также в определенной степени объясняет высокую распространенность сочетания артериальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких в клинике внутренних болезней и значимое место хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких

LIPID PROFILE, C-REACTIVE PROTEIN AND HOMOCYSTEINE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Daurova M.D., Bigaeva D.U., Gatagonova T.M., Bolieva L.Z., Ovsyannikova A.I.
GBO VPO «North-Ossetian state medical Academy» of the Ministry of health of the Russian Federation, Vladikavkaz, e-mail: daurovamadina@yandex.ru

The high prevalence of comorbidity of arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease determines the need to find common pathogenetic mechanisms of their development. The article presents our own data for the study of endothelial dysfunction and its relationship with the activity of systemic inflammation in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. The results indicate the presence of endothelial dysfunction and disorders of lipid profile in patients with arterial hypertension and in patients with chronic obstructive pulmonary disease, which confirms the important pathogenic role of these processes in the development and progression of these diseases, as well as to some extent explains the high prevalence of comorbidity of arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease in internal medicine and a significant role of chronic obstructive pulmonary disease in the development of cardiovascular continuum.

Keywords: endothelial dysfunction, arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease

В последние годы хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) вследствие высокой частоты развития и клинической значимости экстрапульмональных проявлений все чаще рассматривается как системное воспалительное заболевание. Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что именно хроническое персистирующее системное воспаление вносит существенный вклад в развитие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХОБЛ и определяет повышение в 2–3 раза риска сердечно-сосудистой смерти у данной категории пациентов [1, 5, 12]. В этой связи особое внимание уделяется эндотелиальной дисфункции при ХОБЛ, которая, по мнению ряда исследователей, ассоциируется с кардиоваскулярным риском. Согласно имеющимся данным, у больных с ХОБЛ выявляются признаки повреждения эндотелия, а также нарушения вазорегулирующей активности сосудистой стенки и повыше-

ние артериальной ригидности, однако биологические механизмы, лежащие в основе ассоциации ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, требуют дальнейшего изучения [2–4, 11].

Цель исследования

Изучить особенности эндотелиальной дисфункции и ее взаимосвязь с активностью системного воспаления у больных с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией (АГ).

Материалы и методы исследования

Комплексное клинико-функциональное и лабораторное исследование было проведено на базе Клинической больницы СОГМА (г. Владикавказ). Работа была одобрена комитетом по этике при ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России. В исследовании участвовали 109 человек (средний возраст $55,4 \pm 11,9$ лет).

Все участники исследования были разделены на 4 группы, сопоставимые по полу и возрасту.

1-ая (контрольная) группа была сформирована из 24 практически здоровых лиц, во 2-ю группу вошли 30 пациентов с АГ, 3-ю группу составили 25 пациентов с ХОБЛ, 4-ю группу – 30 пациентов с ХОБЛ в сочетании с АГ. Критериями включения пациентов в исследование были: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, ХОБЛ среднего или тяжелого течения, установленная в соответствии с критериями GOLD (2011) [1]; гипертоническая болезнь II или III степени в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями (ВНОК, 2010) [5]; ИБС, стенокардия напряжения стабильная, ФК 1–2; ХСН I-II ФК по NYHA; сохраненная систолическая функция ЛЖ (ФВ ЛЖ $\geq 45\%$); синусовый ритм сердца. Критериями исключения пациентов из исследования являлись: симптоматические артериальные гипертензии; врожденные и приобретенные пороки сердца; воспалительные заболевания сердца различной этиологии (эндокардит, миокардит, перикардит); ХСН III-IV ФК по NYHA; систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 45\%$); клинически значимые сопутствующие заболевания других органов и систем, требующие лекарственной терапии; бронхиальная астма; сахарный диабет.

Всем исследуемым проводили клиническое, лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с действующими стандартами медицинской помощи больным с артериальной гипертензией и ХОБЛ [6, 7]. Специальные методы исследования включали: определение уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП, соответственно), триглицеридов в плазме крови ферментативным методом на автоанализаторе СА-400 («Fuguo», Япония); определение уровня С-реактивного белка (СРБ) турбодиметрическим методом на биохимическом анализаторе «Сапфир 400» (ТОКYO ВОЕКI, Япония); определение уровня гомоцистеина в плазме крови иммуноферментным методом на анализаторе Мультискан (Thermo Fisher Scientific, США) с помощью диагностических наборов фирмы Axis-Shield (Норвегия). Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили на аппарате «Восход» МДП-НС-02с («ДМС-АТ Передовые технологии», Россия). Определяли среднесуточные значения САД (срСАД) и ДАД (срДАД), ночные и дневные значения САД и ДАД, степень ночного снижения САД и ДАД, частоту пульса.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ GraphPadPrism 6, Microsoft Office Excel 2010». Данные представлены в виде средних арифметических и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Существенность различий средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента. Для сравнения средних в двух независимых группах использовали тест Манна-Уитни. Взаимосвязь между показателями ЭХО-КГ, СМАД, липидным профилем, СРБ и гомоцистеином определяли с помощью коэффициента корреляции по Пирсону. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке параметров СМАД в группе пациентов с АГ получены следующие данные: срСАД $153,67 \pm 18,43$ мм рт. ст., срДАД

$91,47 \pm 18,43$ мм рт. ст., частота пульса $75,93 \pm 9,60$ ударов в минуту, что было достоверно выше, чем в контрольной группе. В группе пациентов с АГ в сочетании с ХОБЛ данные показатели значимо не отличались от показателей в группе больных АГ и составили: срСАД $158,74 \pm 18,29$ мм рт. ст., срДАД $90,55 \pm 11,88$ мм рт. ст., частота пульса $72,91 \pm 8,68$ ударов в минуту. У пациентов с ХОБЛ значимых отклонений артериального давления от нормальных значений не выявлено.

Известно, что нарушения суточного ритма АД, и, прежде всего, недостаточное его снижение в ночные часы, являются предикторами сердечно-сосудистых осложнений [2]. По результатам СМАД, среди больных 2-й группы по степени ночного снижения САД к категории дипперов, т.е. лиц с нормальным показателем снижения АД, относились 9 (30%) человек. У 21 пациента отмечались различные нарушения степени ночного снижения АД: 9 человек (30%) являлись по данному показателю нон-дипперами, 9 человек (30%) были найт-пикерами и 3 человека (10%) – овер-дипперами. По степени ночного снижения ДАД 15 (50%) пациентов были дипперами, а остальные 50% пациентов имели нарушения суточного ритма АД: у 9 пациентов (30%) степень ночного снижения АД была недостаточной, у 2 (7%) – чрезмерной, у 4 (13%) ДАД в ночные часы повышалось.

В 4-й группе пациентов по данным степени ночного снижения САД к категории дипперов относились 10 (33%) пациентов, 14 человек (47%) были нон-дипперами, 5 (17%) – найт-пикерами и 1 (3%) – были овер-диппером. По показателям степени ночного снижения ДАД 11 (37%) пациентов были дипперами, 12 (40%) человек нон-дипперами, 6 (20%) – найт-пикерами и 1 (3%) был овер-диппером. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об изменении нормального суточного ритма АД у более чем 50% пациентов с АГ при отсутствии значимых различий между группами больных с АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ.

Результаты лабораторного обследования представлены в таблице.

Согласно полученным данным во всех группах обследуемых больных отмечаются отклонения показателей липидного спектра от контрольных значений, при этом уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП в группах пациентов с АГ и АГ в сочетании с ХОБЛ достоверно превышают показатели контрольной группы и находятся выше значений, рекомендованных ВНОК с позиций профилактики атеросклероза и его осложнений [6, 10].

Нами выявлена прямая зависимость между уровнем среднего САД и уровнем холестерина ЛПНП в группе больных с АГ и ХОБЛ ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ уровней липидов, СРБ и гомоцистеина у обследованных

Показатель	Группа 1 n = 24	Группа 2 n = 30	Группа 3 n = 25	Группа 4 n = 30
Общий холестерин (ммоль/л)	3,95 ± 0,52	6,18 ± 1,09***	5,21 ± 0,39**	6,23 ± 1,06***
Холестерин ЛПНП (ммоль/л)	2,07 ± 0,22	3,46 ± 0,84***	2,54 ± 0,14 ^{##} □□	3,58 ± 0,25***□
Холестерин ЛПВП (ммоль/л)	2,09 ± 0,29	1,33 ± 0,20***	1,73 ± 0,21 ^{##} □□	1,31 ± 0,08***
Триглицериды (ммоль/л)	1,41 ± 0,08	2,16 ± 0,31*	1,67 ± 0,08	1,81 ± 0,07*
СРБ (мг/л)	3,13 ± 1,05	2,87 ± 1,04	9,13 ± 1,02 ^{####}	8,16 ± 1,25 ^{**} □□
Гомоцистеин (ммоль/л)	10,98 ± 1,77	16,99 ± 1,46***	19,28 ± 2,10***	21,15 ± 3,25***

Примечания:

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Различия показателей достоверны:

** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – по сравнению с группой 1;

^{##} – $p < 0,01$, ^{###} – $p < 0,001$ – по сравнению с группой 4;

□□ – $p < 0,01$, □□□ – $p < 0,001$ – по сравнению с группой 2.

Важная роль в патогенезе большинства сердечно-сосудистых заболеваний отводится в настоящее время эндотелиальной дисфункции. Дисфункция эндотелия начинает развиваться в доклинической стадии сердечно-сосудистых заболеваний и может иметь прогностическое значение как ранний маркер сердечно-сосудистого риска. Многими авторами нарушение свойств эндотелия рассматривается как основной механизм развития артериальной гипертензии [8–10]

Одним из активно изучаемых в последние годы маркеров эндотелиальной дисфункции и атеросклероза является гомоцистеин. Показано, что его высокие уровни вызывают дисфункцию эндотелия и способствуют повышению содержания холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности, что приводит к развитию характерных изменений липидного спектра и коагулограммы [10]. У обследованных нами пациентов уровень гомоцистеина был достоверно выше контрольных значений во всех группах, что подтверждает имеющиеся представления об общности патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистой патологии и ХОБЛ. При проведении корреляционного анализа во всех группах больных выявлена прямая зависимость между повышением уровней СРБ, гомоцистеина, общего холестерина и холестерина ЛПНП ($p < 0,05$).

Выводы

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии дисфункции эндотелия и нарушений липидного обмена как у боль-

ных с АГ, так и у больных с ХОБЛ, что подтверждает важную патогенетическую роль указанных процессов в развитии и прогрессировании этих заболеваний, а также в определенной степени объясняет высокую распространенность сочетания АГ и ХОБЛ в клинике внутренних болезней и значимое место ХОБЛ в развитии сердечно-сосудистого континуума.

Список литературы

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.
2. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Шарабрин Е.Г. Место хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума // Сердце: журнал для практикующих врачей. – Т. 11. – № 2 (64). – 2012. – С. 120–122.
3. Кароли Н.А., Ребров П.А. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение у больных с хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая медицина. – 2005. – №9. – С. 10–16.
4. Макарова М.А., Авдеев С.Н. Артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. – 2011. – №4. – С. 109–117.
5. Национальные клинические рекомендации. Сборник / под ред. Р.Г. Оганова. – 3-е издание. – М.: Изд-во «Силес-Полиграф», 2010. – 592 с.
6. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 13.06.2007 № 419 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным эссенциальной первичной артериальной гипертензией (при оказании специализированной помощи)».
7. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 11.05.2007 № 327 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с хронической обструктивной болезнью легких (при оказании специализированной помощи)».
8. Проворотов В.М., Овсянников Е.С., Строева И.В. и др. Особенности показателей липидного спектра крови у больных с нарушениями функции внешнего дыхания // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2008. – Т. 11, № 2. – С. 80–83.

9. Шишкин А.Н. Современная стратегия терапии эндотелиальной дисфункции с позиций доказательной медицины // *Врачебные ведомости*. – 2008. – №3 (45). – С. 6–19.

10. Щербактова М.Ю., Старцева А.И., Самсыгина Г.А. Биохимические маркеры атеросклероза у детей группы высокого риска // *Лечащий врач*. – 2004. – №2. – <http://www.lvrach.ru/2004/02/>.

11. Barr R.G., Mesia-Vela S., John H.M. et al. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers. The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – № 176. – P. 1200–1207.

12. Huiart L., Ernst P., Hedblad B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – P. 2640–2646.

References

1. Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (peresmotr 2011 g.) / Per. s angl. pod red. A.S. Belevskogo, Moscow: Rossijskoe respiratornoe obshchestvo, 2012. 80 p.

2. Grigor'eva N.YU., Kuznetsov A.N., SHarabrin E.G. Mesto khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v razvitiu serdechno-sosudistogo kontinuumu. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachej*. 2012, T. 11, no. 2 (64), pp. 120–122.

3. Karoli N.A., Rebrov P.A. EHndotelial'naya disfunktsiya i ee klinicheskoe znachenie u bol'nykh s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh. *Klinicheskaya meditsina*. 2005, no. 9, pp. 10–16.

4. Makarova M.A., Avdeev S.N. Arterial'naya rigidnost' i ehndotelial'naya disfunktsiya u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh. *Pul'monologiya*. 2011, no. 4, pp. 109–117.

5. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii. *Sbornik / Pod red. R.G. Oganova*. 3-e izdanie. Moscow.: Izd-vo «Silitseya-Poligraf», 2010, 592 p.

6. Prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF ot 13.06.2007 no. 419 «Ob utverzhenii standarta meditsinskoj pomoshhi bol'nym

ehssentsial'noj pervichnoj arterial'noj gipertenziej (pri okazanii spetsializirovannoj pomoshhi)».

7. Prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF ot 11.05.2007 no. 327 «Ob utverzhenii standarta meditsinskoj pomoshhi bol'nym s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh (pri okazanii spetsializirovannoj pomoshhi)».

8. Provorotov V.M., Ovsyannikov E.S., Stroeva I.V. i dr. Osobennosti pokazatelej lipidnogo spektra krovi u bol'nykh s narusheniyami funktsii vneshnego dykhaniya. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2008, T. 11, no. 2. pp. 80–83.

9. Shishkin A.N. Sovremennaya strategiya terapii ehndotelial'noj disfunktsii s pozitsij dokazatel'noj meditsiny. *Vrachebnye vedomosti*. 2008, no.3 (45), pp. 6–19.

10. Shserbakova M. YU., Startseva A.I., Samsygina G.A. Biokhimicheskie markery ateroskleroza u detej grupy vysokogo riska. *Lechashhij vrach*. 2004, no. 2 <http://www.lvrach.ru/2004/02/>.

11. Barr R.G., Mesia-Vela S., John H.M. et al. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers. The Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. no. 176. pp. 1200–1207.

12. Huiart L., Ernst P., Hedblad B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD // *Chest*. 2005. Vol. 128. pp. 2640–2646.

Рецензенты:

Астахова З.Т., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 4, ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, г. Владикавказ;

Тотров И.Н., д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней № 1, ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, г. Владикавказ.
Работа поступила в редакцию 25.08.2014.