© А.Х. Ахминеева, 2014

Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца

А.Х. АХМИНЕЕВА

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России

Biochemical markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease concurrent with hypertensive disease or coronary heart disease

A.Kh. AKHMINEYEVA

Astrakhan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

Резюме

Цель исследования. Оценка состояния сосудистого эндотелия у больных с сердечно-легочной патологией на основе изучения уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) и натрийуретического пептида С (НУПС).

Материалы и методы. Обследовали 212 жителей Астраханского региона, в том числе 40 больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и гипертонической болезни (ГБ), 40 больных с сочетанием ХОБЛ и ишемической болезни сердца (ИБС), 27 соматически здоровых, 35 больных ГБ II стадии, 35 больных ИБС II и III функционального класса, 35 больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

Результаты. У больных ХОБЛ в сочетании с ГБ и ИБС выявлена дисфункция эндотелия, проявляющаяся гиперпродукцией ЭТ-1 и НУПС. Отмечено статистически значимое увеличение уровня НУПС в группе больных ХОБЛ+ГБ по сравнению с таковым в группах ГБ и ХОБЛ, тогда как уровень ЭТ-1 при сочетании ХОБЛ+ГБ остался сопоставимым с уровнями в группах больных ХОБЛ и ГБ. Это указывает на то, что НУПС является более чувствительным косвенным маркером дисфункции эндотелия и указывает на усугубление дефицита оксида азота при сочетании ХОБЛ+ГБ по сравнению с мононозологией (ГБ, ХОБЛ).

Заключение. Сочетание ХОБЛ+ИБС более неблагоприятно в отношении развития и выраженности дисфункции эндотелия, что может приводить к синдрому взаимного отягощения заболеваний, более быстрому их прогрессированию и увеличению частоты развития осложнений.

Ключевые слова: эндотелин-1, натрийуретический пептид типа С, дисфункция эндотелия, хроническая обструктивная болезнь легких, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца.

Aim. To evaluate the vascular endothelium in patients with cardiopulmonary disease, by studying the levels of endothelin-1 (ET-1) and C-type natriuretic peptide (CNP).

Subjects and methods. Examinations were conducted in 212 dwellers of the Astrakhan Region, including 40 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) concurrent with hypertensive disease (HD), 40 patients with COPD concurrent with coronary heart disease (CHD), 27 somatically healthy individuals, 35 patients with Stage II HD, 35 patients with Functional Classes II and III CHD, and 35 patients with moderate and severe COPD.

Results. The patients with COPD concurrent with HD and CHD were found to have endothelial dysfunction manifesting itself in the overproduction of ET-1 and CNP. The level of CNP was statistically significantly higher in the COPD + HD group than in the HD and COPD groups whereas in the COPD + HD group the level of ET-1 remained comparable to that in the COPD and HD groups. This indicates that CNP is a more sensitive indirect marker of endothelial dysfunction and that nitric oxide deficiency is aggravated in the concurrence of COPD and HD as compared to a mononosological entity (HD, COPD).

Conclusion. The concurrence of COPD and CHD is more unfavorable for the development and severity of endothelial dysfunction, which may lead to mutual aggravation syndrome, the rapider progression of the diseases, and the increased frequency of complications.

Key words: endothelin-1, C-type natriuretic peptide, endothelial dysfunction, chronic obstructive pulmonary disease, hypertensive disease, coronary heart disease.

ГБ — гипертоническая болезнь
ДЭ — дисфункция эндотелия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
НУПС — натрийуретический пептид С
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ЭТ-1 — эндотелин-1

В настоящее время широко изучается состояние эндотелия сосудов при заболеваниях респираторной системы. Многие авторы указывают на поражение сосудистого эндотелия при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [1, 2]. В то же время дисфункция эндотелия (ДЭ) рассматривается в качестве ведущего механизма развития гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС) [3, 4]. Именно в связи с этим оценка состояния эндотелия сосудов при сочетанных заболеваниях представляет большой интерес, поскольку ДЭ может

Контактная информация:

Ахминеева Азиза Халиловна — к.м.н., каф. факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования; 414000 Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; e-mail: aaziza@mail.ru

Таблица 1. **Уровень ЭТ-1 (в пг/мл) у больных с сочетанной сердечно-легочной патологией (ХОБЛ+ГБ, ХОБЛ+ИБС)**

Группа сравнения	Медиана	Квартили: нижний; верхний	Процентили 5; 95	*p*
Соматически здоровые лица	3,3	3,1; 3,5	3,0; 3,9	
ГБ (*n*=35)	7,1	4,8; 11,2	3,9; 15,3	p_1<0,001
ИБС (*n*=35)	10,5	6,1; 14,1	5,3; 21,4	p_1<0,001; p_2=0,006
ХОБЛ (*n*=35)	6,9	4,4; 8,1	3,1; 9,8	p_1<0,001; p_2=0,292 p_3<0,001
ХОБЛ + ГБ (*n*=40)	7,2	5,9; 10,5	4,2; 14,95	p_1<0,001; p_2=0,333 p_4=0,051
ХОБЛ + ИБС (*n*=40)	12,0	8,2; 17,7	5,9; 23,5	p_1<0,001; p_3=0,068 p_4<0,001; p_5<0,001
			H (df=2; *n*=110)=4,03; p_6=0,1331	
			H (df=2; *n*=110)=31,64; p_7<0,001	

Примечание. Здесь и в табл. 2: p_1 — для различий с группой соматически здоровых лиц; p_2 — для различий с группой больных ГБ; p_3 — для различий с группой больных ИБС; p_4 — для различий с группой больных ХОБЛ; p_5 — для различий с группой больных ХОБЛ+ГБ; p_6 — для межгрупповых различий в группах больных ГБ, ХОБЛ, ХОБЛ+ГБ (критерий Крускала—Уоллиса ANOVA); p_7 — для межгрупповых различий в группах ИБС, ХОБЛ, ХОБЛ+ИБС (критерий Крускала—Уоллиса ANOVA).

выступать как фактор риска развития сочетанной сердечно-легочной патологии, способствующий взаимному отягощению уже развившихся бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний [5]. При оценке функционального состояния эндотелия сосудов большое значение имеет определение уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) [6] и натрийуретического пептида С (НУПС) [7].

Цель работы: оценить состояние сосудистого эндотелия у больных с сочетанными сердечно-легочными заболеваниями: ХОБЛ с ГБ, ИБС на основе изучения уровня ЭТ-1 и НУПС.

Материалы и методы

Обследовали 212 жителей Астраханского региона русской национальности, в том числе 40 больных с сочетанием ХОБЛ+ГБ, 40 больных с сочетанием ХОБЛ+ИБС, 27 соматически здоровых лиц (контроль №1), 35 больных ГБ II (контроль №2), 35 больных ИБС II и III функционального класса (контроль №3), 35 больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения (контроль №4). Проведение клинического исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.12, протокол №2). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было. От всех больных и лиц контрольной группы получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Уровни ЭТ-1 и НУПС в образцах плазмы определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов для количественного определения эндотелина (1—21) в биологических жидкостях фирмы «Biomedica», Германия, и коммерческих тест-систем NT-proCNP («Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co KG», Австрия).

Статистическую обработку данных проводили при помощи статистической программы Statistica 7.0, Stat Soft, Inc . Для исследуемого показателя (уровня ЭТ-1) во всех группах наблюдений вычисляли медиану, верхний и нижний квартили, 5-й и 95-й процентили. Для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 несвязанных групп использовали критерий Манна—Уитни, при сравнении 3 несвязанных групп — критерий Крускала—Уоллиса ANOVA.

Результаты

Уровень ЭТ-1 в плазме крови больных с мононозологией (ГБ, ХОБЛ, ИБС) статистически значимо (p<0,001) превышал уровень ЭТ-1 в плазме соматически здоровых лиц, что отражало гиперпродукцию данного пептида при указанной патологии и развитие ДЭ **(табл. 1)**. Причем, если у больных ГБ и ХОБЛ медианы уровня ЭТ-1 статистически значимо не различались (p=0,292), то при ИБС медиана уровня ЭТ-1 статистически значимо превышала показатели в группе больных как ГБ (p=0,006), так и ХОБЛ (p<0,001), что подтверждало данные литературы [1] о важной роли ДЭ и гиперпродукции ЭТ-1 в патогенезе ИБС.

В группе больных с сочетанием ХОБЛ+ГБ уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц (p<0,001). Различия с группой больных ХОБЛ (p=0,051) и группой больных ГБ (p=0,333) статистически незначимы.

Таким образом, сочетание ХОБЛ+ГБ не оказывает статистически значимого влияния на продукцию ЭТ-1, которая остается сопоставимой с таковой при мононозологии (ХОБЛ, ГБ), что также подтверждалось при межгрупповом (ГБ, ХОБЛ, ХОБЛ+ГБ) сравнении данных (критерий Крускала—Уоллиса ANOVA: H (df=2; *n*=110) =4,03; p=0,1331).

В группе больных с сочетанием ХОБЛ+ИБС уровень ЭТ-1 был статистически значимо выше, чем в группе соматически здоровых лиц (p<0,001). Различия с группой больных ИБС (p=0,068) были статистически незначимы. В то же время в группе больных с сочетанием ХОБЛ+ИБС медиана и интерпроцентильные размахи уровня ЭТ-1 статистически значимо выше (p<0,001) по сравнению с группой больных как ХОБЛ, так и ХОБЛ+ГБ.

Таким образом, по сравнению с мононозологией (ХОБЛ) при сочетании ХОБЛ+ИБС наблюдается повышение продукции ЭТ-1, отражающее ухудшение состоя-

Таблица 2. **Уровень НУПС (в пг/мл) у больных с сочетанной сердечно-легочной патологией (ХОБЛ+ГБ, ХОБЛ+ИБС)**

Группа сравнения	Медиана	Квартили: нижний; верхний	Процентили 5; 95	*p*
Соматически здоровые лица	6,5	6,2; 7,1	5,3; 8,5	
ГБ (*n*=35)	10,1	7,9; 13,9	7,5; 18,6	p_1<0,001
ИБС (*n*=35)	11,3	9,4; 23,6	8,1; 44,7	p_1<0,001 p_2=0,004
ХОБЛ (*n*=35)	10,4	8,2; 14,4	6,9; 17,0	p_1<0,001 p_2=0,916 p_3=0,011
ХОБЛ + ГБ (*n*=40)	14,2	9,9; 19,2	7,9; 27,8	p_1<0,001 p_2=0,002 p_4=0,005
ХОБЛ + ИБС (*n*=40)	15,4	12,2; 37,8	8,9; 44,7	p_1<0,001 p_3=0,037 p_4=0,001 p_5=0,024
			H (df=2; *n*=110) =11,71;	p_6=0,003
			H (df=2; *n*=110) =20,33;	p_7<0,001

ния микрососудистого эндотелия у пациентов с ХОБЛ при сочетании с ИБС, что также подтверждалось при межгрупповом (ХОБЛ, ИБС, ХОБЛ+ИБС) сравнении данных (критерий Крускала—Уоллиса ANOVA H (df=2; *n*=110) =1,64; p_7<0,001). Кроме того, сочетание ХОБЛ+ИБС более неблагоприятно, чем сочетание ХОБЛ+ГБ, в отношении избыточной продукции ЭТ-1 и выраженности ДЭ.

В обследуемых группах пациентов уровень НУПС при мононозологии (ГБ, ХОБЛ, ИБС) статистически значимо (*p*<0,001) превышал таковой в группе соматически здоровых лиц **(табл. 2)**. Известно, что синтез вазодилататора НУПС компенсаторно усиливается в условиях дефицита оксида азота (NO), а это может служить диагностическим критерием недостаточной выработки NO и ДЭ. Таким образом, повышение уровня НУПС в плазме больных ГБ, ИБС, ХОБЛ указывало на развитие у данных пациентов ДЭ. Обращало внимание, что у больных ГБ и ХОБЛ уровни НУПС статистически значимо не различались, в то же время у больных ИБС уровень НУПС был статистически значимо выше, чем в группе больных ГБ (*p*=0,004) и в группе больных ХОБЛ (*p*=0,011). По нашему мнению, это указывает на большую потребность в «компенсирующих» вазодилататорах и большую выраженность дефицита NO и ДЭ.

В группе больных с сочетанием ХОБЛ+ГБ уровень НУПС превышал таковой как в группе больных ГБ (*p*=0,002), так и в группе больных ХОБЛ (*p*=0,005). Это указывало на увеличение выработки НУПС и прогрессирование дефицита NO при сочетании ХОБЛ+ГБ по сравнению с мононозологией (ХОБЛ, ГБ), что также подтверждалось при межгрупповом сравнении данных (ГБ, ХОБЛ, ХОБЛ+ИБС) (критерий Крускала—Уоллиса ANOVA H (df=2; *n*=110) =11,71; *p*=0,003).

В группе больных ХОБЛ+ИБС уровень НУПС был статистически значимо выше, чем в группах больных ИБС (*p*=0,037) и ХОБЛ (*p*=0,001), а также в группе больных с сочетанием ХОБЛ+ГБ (*p*=0,024), что также подтверждалось при межгрупповом (ИБС, ХОБЛ, ХОБЛ+ИБС) сравнении данных (критерий Крускала—Уоллиса ANOVA H (df=2; *n*=110) =20,33; *p*<0,001). Это указывает на то, что сочетание ХОБЛ+ИБС сопровождается наибольшим дефицитом NO и, как следствие, наибольшей выработкой «компенсирующего» вазодилататора НУПС, т.е. наибольшей выраженностью ДЭ.

Заключение

На основании проведенного исследования уровня ЭТ-1 и НУПС в плазме крови у больных с мононозологией (ГБ, ИБС и ХОБЛ) и сочетаниями ХОБЛ+ГБ и ХОБЛ+ИБС можно констатировать ДЭ у пациентов этих групп, проявляющуюся гиперпродукцией ЭТ-1 и НУПС. Причем, между группами больных ГБ, ХОБЛ статистически значимых различий по уровням ЭТ-1 и НУПС не получено. В то же время отмечалось статистически значимое увеличение уровня НУПС в группе больных ХОБЛ+ГБ по сравнению таковым при мононозологии (ГБ, ХОБЛ), тогда как уровень ЭТ-1 при сочетании ХОБЛ+ГБ остался сопоставимым с уровнями в группах больных ХОБЛ и ГБ. Это указывает на то, что НУПС является более чувствительным, хотя и косвенным, маркером ДЭ по сравнению с ЭТ-1, и на усугубление дефицита NO при сочетании ХОБЛ+ГБ по сравнению с мононозологией (ГБ, ХОБЛ). Сочетание ХОБЛ+ИБС более неблагоприятно в отношении развития и выраженности ДЭ, проявляющейся гиперпродукцией ЭТ-1 и НУПС, как по сравнению с мононозологией (ИБС, ХОБЛ), так и по сравнению с сочетанием ХОБЛ+ГБ, что может приводить к синдрому взаимного отягощения заболеваний и, как следствие, более быстрому их прогрессированию и увеличению частоты развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Жила О.В., Шапорова Н.Л., Меншутина М.А., Ачкасова В.В.* Роль курения в развитии системной вазомоторной дисфункции эндотелия у больных ХОБЛ. Земский врач 2012; 4: 67—69.
2. *Кароли Н.А., Ребров А.П.* Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2004; 2: 70—75.
3. *Алмазов В.А., Беркович О.А., Ситникова М.Ю. и др.* Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в раннем возрасте. Кардиология 2001; 5: 26—29.
4. *Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д.* Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца — эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса. Украинский тер журн 2004; 1: 14—22.
5. *Григорьева Н.Ю.* Патогенетические особенности формирования сердечно-сосудистого континуума у больных хронической обструктивной болезнью легких. Оптимизация подходов к терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Нижний Новгород 2011.
6. *Гомазков О.А.* Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты. Кардиология 2001; 2: 50—58.
7. *Felker G.M., Petersen J.W., Mark D.B.* Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. Canadian Med Assoc J 2006; 12: 175—176.

Поступила 20.09.2013

Уважаемые авторы и читатели!

Обращаем Ваше внимание, что в сети интернет появились поддельные сайты журнала «Терапевтический архив» (например, www.terapevticheskiiarkhiv.org), на которых мошенники нелегально используют наш контент и предлагают авторам платные услуги по публикации статей.

Редакция журнала «Терапевтический архив» и издательство «Медиа Сфера» официально заявляют, что не имеют никакого отношения к данным сайтам.

Напоминаем, что публикация статей в нашем издании бесплатная.

Просим авторов и читателей пользоваться информацией, размещенной исключительно на оригинальном сайте издательства «Медиа Сфера»: www.mediasphera.ru