

КОМОРБИДНОЕ ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: СОЧЕТАННЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА

О.С. ПОЛЯНСКАЯ, В.К. ТАЩУК, Т.Н. АМЕЛИНА, О.И. ГУЛАГА, Ё.А. КАМОЛОВА
Буковинский Государственный медицинский университет, Украина, г. Черновцы

ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ ВА ЎПКАНИНГ СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ КАСАЛЛИГИНИНГ КОМОРБИД КЕЧИШИ: ПАТОГЕНЕЗНИНГ ҚЎШИЛГАН БЎҒИНЛАРИ

О.С. ПОЛЯНСКАЯ, В.К. ТАШУК, Т.Н. АМЕЛИНА, О.И. ГУЛАГА, Ё.А. КАМОЛОВА
Буковина Давлат медицина университети, Украина, Черновци

CORONARY DISEASE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: A MUTUALLY AGGRAVATING COURSE

O.S. POLIANSKA, V.K. TASHCHUK, T.M. AMELINA, O.I. GULAGA, Y.A. KAMOLOVA
Bukovina State Medical University, Ukraine, Chernivtsi

Юрак ишемик касаллиги ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги биргаликда учраган беморлар организмида липидларнинг оксидланиши натижасида эркин радикалар ҳосил бўлиши кучайиб, организмнинг антиоксидант химоя функцияси пасаяди ва шунингдек қон плазмасида паст молекулали протеинлар лизиси ва коллагенолитик фаоллик пасаяди. Эндотелий-1 микдоринг ошиши касаллик патогенезининг шаклланишида асосий буғини эканлиги исботланган.

Калит сўзлар: юрак ишемик касаллиги, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги.

It has been established that in patients with a combined course of coronary disease and chronic obstructive pulmonary disease a mutually aggravating course consists in an elevation of the intensity of the processes of a free radical lipid oxidation at the expense of an increase of the level of malonic aldehyde with a diminished functioning of the system of the antioxidant defence (a decreased activity of catalase, an increased level of ceruloplasmin, a decreased of the lysis of low molecular proteins and the collagenolytic activity of the blood plasma. It has been corroborated that a growth of the level of endothelin-1 is the principal component of detected pathogenic transformations.

Keywords: coronary disease, chronic obstructive pulmonary disease.

Актуальность. Основной причиной случаев преждевременной смерти во всем мире признано сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых важное место принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС). В структуре причин смерти населения Европы <75 лет патология сердца выявлена у 42% женщин и 38% мужчин. В большинстве стран Европы показатель сердечно-сосудистой смертности уменьшается, за исключением восточноевропейского региона, где он остается стабильно высоким. Снижение ССЗ происходит в основном за счет модификации факторов риска и эффективного лечения, которым принадлежит 50% и 40% соответственно. Исследование EUROASPIRE III доказано, что отказ от курения, систематические физические нагрузки и снижение индекса массы тела предупреждают развитие сердечной патологии [2].

Согласно последним данным ВОЗ, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) страдает около 210 млн человек в мире [3]. Последние исследования обращают внимание на системность проявлений ХОБЛ, которые заключаются в формировании сердечно-сосудистой патологии, метаболического синдрома, эндокринных расстройств, нарушении функции опорно-двигательного аппарата. Интегральная

оценка системных проявлениях при ХОБЛ осуществляется по 4 параметрам (BODE), где В - индекс массы тела, О - обструктивные расстройства, D - степень выраженности одышки и Е - толерантность к физической нагрузке на основе теста с 6-минутной ходьбой [3, 6]. В условиях роста курения среди населения (более 58% мужчин и 14% женщин в Украине курят), уменьшение физической активности и рост избыточной массы тела это носит угрожающий характер.

Исследования последних лет подтверждают, что наличие ХОБЛ повышает летальность больных с ИБС на 50%, а основной причиной смерти пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести является патология сердечно-сосудистой системы [1, 4], что еще раз доказывает родство патогенетических механизмов как возникновения, так и прогрессирования обеих нозологий и указывает на необходимость профилактики и раннего выявления этих заболеваний.

Цель исследования. Изучить основные патогенетические механизмы прогрессирования ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких с целью ранней диагностики дестабилизации течения обеих нозологий.

Материал и методы исследования. Для реализации поставленной цели с помощью со-

временных биохимических и инструментальных методов исследования обследовано 113 больных хронической ИБС - стабильной стенокардией напряжения II-III ФК. Средний возраст пациентов составил $(56,1 \pm 0,76)$ лет. Мужчин было - 105, женщин - 8. Продолжительность заболевания с момента установления диагноза составляла от одного до шести лет. Подавляющее большинство обследованных пациентов обеих групп курят (68,4%) больше 10 лет. Контрольную группу для сравнения результатов исследований составили 20 практически здоровых лиц соответствующего возраста и пола, без признаков сердечно-сосудистой, пульмонологической или иной патологии внутренних органов.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие у пациента верифицированной на основании жалоб, данных анамнеза заболевания, клинической картины, инструментальных и лабораторных методов исследования хронической ИБС и согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса (NYHA), наличие в анамнезе перенесенного мозгового инсульта, клинически значимые нарушения ритма и проводимости сердца, болезни почек, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани и другая соматическая патология, сопровождающаяся изменением исследуемых параметров и способна, таким образом, повлиять на результаты исследования.

Включение пациентов с ХОБЛ в группы, что анализировались, проведено скрининговым методом среди лиц, поступивших в кардиологический стационар и отобраны случайным образом. Верификацию диагноза и лечения пациентов проводили согласно приказу МОЗ Украины от 19.03.2007 г. № 128, код МКБ-10: J44. В зависимости от выявленных изменений пациентов разделили на две группы: в 1-й вошли 63 больных ИБС без сопутствующей патологии, во 2-ю - 50 больных ИБС с сопутствующим ХОБЛ, которая у всех лиц была I-II стадии, что соответствовало легкой и умеренной степени тяжести, и на момент обследования в полной ремиссии.

Состояние перекисного окисления липидов определяли по содержанию в крови малонового альдегида (МА) по методике Ю. А. Владимирова, А. И. Арчакова. Состояние окислительной модификации белков (ОМБ) оценивали по методике О.Ю.Дубининой в модификации И.Ф. Мещишена. Состояние антиоксидантной защиты оценивали по показателю общей антиоксидантной активности (ОАА) плазмы крови, активности каталазы по методу М.А. Королюка и соавт.,

содержанию SH-групп, уровню церулоплазмина (ЦП) в плазме крови методом И.В. Ревина. Оценивали протеолитическую (по лизису низкомолекулярных (ЛНБ) и высокомолекулярных белков (ЛВБ) плазмы крови) и колагенолитической активности плазмы (КАП) крови, суммарную фибринолитическую активность (СФА), ее ферментативную (ФФА) и неферментативную (НФА) часть. Содержание эндотелина-1 в плазме крови определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «Biomedica» (Австрия).

Математическая обработка полученных данных проводилась с использованием вариационного статистического анализа на IBM PC Pentium IV. Для значительной части выборок за $p < 0,05$ установлено отличие распределения величин от нормального, что характерно для результатов биомедицинских исследований. Поэтому t-критерий Стьюдента предпочитали только в случае нормального распределения при равенстве генеральных дисперсий сравниваемых выборок. В других случаях для сравнения полученных результатов использовали непараметрический ранговый критерий Манна-Уитни. Результат считали достоверным, если коэффициент вероятности равен или был меньше 0,05.

Каждый пациент дал письменное согласие на проведение исследования с соблюдением основных положений GCP (1996), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1997), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964 - 2000 гг.) и приказом МЗ Украины № 281 от 01.11.2000 г..

Результаты исследования и их обсуждение. Изучение активности про- и антиоксидантных процессов выявило достоверную разницу показателей в обеих группах пациентов по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в II группе сдвиги имеют более выраженный характер как за счет истощения антиоксидантной защиты (АОЗ), так и усиления ПОЛ (табл. 1).

Наличие сопутствующей патологии углубляет патологические процессы, свидетельством этого является достоверное увеличение содержания в крови конечного продукта ПОЛ МА ($p < 0,05$). АОЗ в группе с сочетанной патологией страдает за счет достоверного снижения активности каталазы ($p < 0,05$) и увеличение уровня ЦП ($p < 0,05$). Это, очевидно, обусловлено усилением использования ее компонентов для нейтрализации активных радикалов и торможения процессов свободнорадикального окисления липидов и белков.

Таблица 1.

Показатели оксидантно-антиоксидантного гомеостаза крови у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких ($M \pm m, n$)

Показатели	Контрольная группа (n=10)	I группа (n=30)	II группа (n=25)
ОАА пл., %	52,9±0,94	48,5±0,79*	48,7±1,22
ЦП пл., мг/л	221,6±6,28	318,5±10,28*	378,7±14,98*/#
SH-группы, мкмоль/мл	0,5±0,01	0,34±0,01*	0,3±0,14*
Каталаза, мкмоль/мин	13,7±0,25	10,5±0,23*	9,2±0,17*/#
МА, мкмоль/л	12,8±0,48	19,7±0,30*	22,04±0,24*/#
ОМБ, ед.опт.густ./мл	1,29±0,05	1,94±0,06*	2,03±0,06*

Примечания: * - разница достоверна по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$),

- разница достоверна по сравнению с I группой ($p < 0,05$).

Таблица 2.

Показатели протеиназо-ингибиторной системы крови у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=10)	I группа (n=30)	II группа (n=25)
ЛНБ, мл/час	5,23±0,12	3,72±0,03*	3,57±0,04*/#
ЛВБ, мл/час	5,42±0,11	3,84±0,03*	3,80±0,05*
КАП, мл/час	0,23±0,02	0,16±0,01*	0,11±0,01*/#
СФА, мл/час	2,08±0,06	1,59±0,03*	1,64±0,07*
НФА, мл/час	1,09±0,03	0,78±0,01*	0,84±0,03*
ФФА, мл/час	0,99±0,03	0,81±0,02*	0,81±0,04*

Примечания: * - разница достоверна по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$),

- разница достоверна по сравнению с I группой ($p < 0,05$).

При изучении протеиназо-ингибиторной активности плазмы крови установлено угнетение всех звеньев протеолиза как у больных с ИБС и ХОБЛ, так и у больных ИБС без сопутствующей патологии, однако, наличие ХОБЛ значительно уменьшает лизис низкомолекулярных белков (табл. 2). Одним из механизмов этих сдвигов может быть повышение активности низкомолекулярного гликопротеида плазмы крови $\alpha 1$ -ингибитора протеиназ ($\alpha 1$ -антитрипсина). Вместе с угнетением протеолиза у больных с ИБС установлено снижение суммарной фибринолитической активности, у больных с ИБС уменьшение фибринолиза компенсируется на первых этапах активацией ферментативного звена, тогда как при совместном течении ИБС и ХОБЛ эти сдвиги устраняются за счет неферментативных процессов. По нашим данным, у больных с ИБС без сопутствующего ХОБЛ уровень ЭТ-1 составил $0,39 \pm 0,01$ против группы контроля $0,3 \pm 0,01$ фмоль / мл ($p < 0,0001$). Уровень ЭТ-1 в плазме крови больных ИБС с ХОБЛ составил $0,48 \pm 0,02$ фмоль / мл и был достоверно выше группы контроля ($p < 0,0001$) и пациентов I группы ($p < 0,0001$).

Между уровнем ЭТ-1 и состоянием оксидантно-антиоксидантного гомеостаза крови, процессами фибринолиза и протеолиза проведен корреляционный анализ, который выявил следующее: прямая корреляционная связь между содержанием ЭТ-1 и ОМБ ($r_s = 0,6, p < 0,05$), ЭТ-1 и ЦП ($r_s = 0,5, p < 0,05$), ЭТ-1 и содержанием

SH-групп ($r_s = 0,4, p < 0,05$), обратная корреляционная связь между ЭТ-1 и лизисом азоальбумина ($r_s = -0,6, p < 0,05$), между ЭТ-1 и лизисом азокола ($r_s = 0,5, p < 0,05$), количеством ЭТ-1 и НФА ($r_s = 0,5, p < 0,05$).

Анализируя вышеизложенное, следует отметить, что наличие ХОБЛ существенно влияет на основные патогенетические звенья течения ИБС. Продукты свободнорадикального окисления осуществляют выраженное токсическое действие на состояние эндотелия, который выступает в роли мишени для продуктов ПОЛ, как следствие - снижение биодоступности NO, его быстрая инактивация, подавление активности эндотелиальной NO-синтазы, трансформация NO в цитотоксическую форму - пероксинитрит, что углубляет некробиотических эффекты ПОЛ. Активация ПОЛ ухудшает бронхиальную проходимость за счет отека слизистой, это приводит к нарушению микроциркуляции, реологических свойств крови - гиперкоагуляции и снижение фибринолиза. Под воздействием свободных радикалов атерогенные субфракции липопротеидов низкой плотности, проникая через межэндотелиальные промежутки в субэндотелиальное пространство, повреждают эндотелий, вызывая экспрессию межклеточных и клеточных молекул адгезии, тем самым запуская процесс атерогенеза [1, 5].

В основе дисфункции эндотелия лежит повреждение эндотелиальных клеток, которое сопровождается синтезом моноцитарного хемотак-

сического протеина-1, что притягивает к стенке моноциты. Моноциты в субэндотелиальном пространстве дифференцируются в макрофаги и секретируют большое количество биологически активных веществ, включая метаболиты кислорода, NO, липазы, фактор некроза опухолей, интерлейкин-1 и другие, которые повышают проницаемость эндотелия. Это приводит к реорганизации структуры эндотелиоцитов и нарушению их функции, способствуя развитию ранних атеросклеротических повреждений.

Заслуживает особого внимания подавление КАП крови при сочетанной патологии, вероятно, это приведет к отложению коллагена в стенке сосудов и бронхов, что будет способствовать прогрессированию процессов ремоделирования. Выявленные нарушения подтверждают тесную взаимосвязь между основными патогенетическими звеньями прогрессирования ИБС с сопутствующей ХОБЛ, выявление которых на ранних этапах развития обеих нозологий позволит уменьшить клинические проявления и предотвратить развитие осложнений.

Выводы. 1. Течение ишемической болезни сердца с сопутствующим хронической обструктивной болезнью легких характеризуется повышением интенсивности процессов свободнорадикального окисления липидов за счет увеличения уровня малонового альдегида ($p < 0,05$) при пониженном функционировании системы антиоксидантной защиты с уменьшением активности каталазы ($p < 0,05$) и увеличением уровня церулоплазмينا ($p < 0,05$). 2. У больных ишемической болезнью сердца с хронической обструктивной болезнью легких выявлено достоверное уменьшение лизиса низкомолекулярных протеинов ($p < 0,05$) и колагенолитической активности плазмы крови ($p < 0,05$). 3. У больных ишемической болезнью сердца при сочетании с хронической обструктивной болезнью легких установлено достоверное повышение уровня эндотелина-1 ($p < 0,0001$).

Перспективы дальнейших исследований. Установление патогенетических преобразований в данной категории пациентов позволит подобрать эффективную тактику лечения и способствовать разработке комплекса мер, направленных на предотвращение дестабилизации сердечно-сосудистой патологии.

Литература:

1. Бугаенко В.В. Коморбидные состояния: ишемическая болезнь сердца и хроническое обструктивное заболевание легких / В.В. Бугаенко, В.А.Слободской, В.В. Толстуха // Укр. кардиол. журн. - 2011. - № 5. - С. 72-78.

2. Европейское руководство по предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике - 5 пересмотр (2012): ключевые факты и новые данные / Здоровье Украины. - 2012. - № 17 (294). - С. 18-20.

3. Распутина Л.В. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких и гипертонической болезни / Л.В. Распутина // Астма и аллергия. - 2012. - № 2. - С. 17-21.

4. Association of chronic lung disease with treatments and outcomes patients with acute myocardial infarction / J. R. Enriquez, J. A. Lemos, S. V. Parikh [et al.] // Am. Heart J. - 2013. - Vol. 165, № 1. - P. 43-49.

5. Comparison of brachial artery wall thickness versus endothelial function to predict late cardiovascular events in patients undergoing elective coronary angiography / A. Suessenbacher, J. Dörler, J. Wunder [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2013. - Vol. 111, № 5. - P. 671-675.

6. Effect of body mass index, physical activity, depression, and educational attainment on high-sensitivity C-reactive protein in patients with atrial fibrillation / J. Rommel, R. Simpson, J.P. Mounsey [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2013. - Vol. 111, № 2. - P. 208-212.

КОМОРБИДНОЕ ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: СОЧЕТАННЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА

О.С. ПОЛЯНСКАЯ, В.К. ТАЩУК,
Т.Н. АМЕЛИНА, О.И. ГУЛАГА,
Ё.А. КАМОЛОВА

Буковинский Государственный медицинский университет, Украина, г. Черновцы

Выявлено, что у больных с сочетанным течением ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких взаимоотношающее течение заключается в повышении интенсивности процессов свободнорадикального окисления липидов при пониженном функционировании системы антиоксидантной защиты, уменьшении лизиса низкомолекулярных протеинов и колагенолитической активности плазмы крови. Доказано, что увеличение уровня эндотелина-1 является основным звеном выявленных патогенетических преобразований.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких.