

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

УДК 577.158:616.12—005.4+616.24

Поступила 24.12.2010 г.



Н.Ю. Григорьева, к.м.н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии;
А.Н. Кузнецов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии;
Е.Г. Шарабрин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии;
К.Н. Конторщикова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики;
Е.Ф. Королева, аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

Цель исследования — проанализировать состояние системы «оксиданты—антиоксиданты» у больных хронической ИБС (стабильной стенокардией — СС) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) для оценки активности патологического процесса, лежащего в основе развития атеросклероза.

Материалы и методы. Обследовано 389 пациентов. 1-я группа представлена больными СС в сочетании с ХОБЛ. Во 2-ю группу (контрольная) вошли пациенты с СС, в 3-ю группу (контрольная) — с ХОБЛ.

Результаты. Максимальные изменения всех показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) выявлены при сочетании СС и ХОБЛ. Количество первичных продуктов ПОЛ — диеновых и триеновых конъюгатов (ДК и ТК) у больных 1-й и 3-й групп снижено, но не отличалось между собой (у ДК $p=0,9$; у ТК $p=0,6$); количество конечных продуктов ПОЛ — оснований Шиффа (ОШ) — у пациентов 1-й группы оказалось статистически значимо больше, чем у 3-й группы ($p=0,006$). У пациентов 2-й группы количество ДК, ТК и ОШ превышало норму, но было ниже, чем в 1-й ($p<0,05$) и 3-й группе ($p<0,05$).

Заключение. У больных ИБС в сочетании с ХОБЛ наблюдается усиление (потенцирование) патологических реакций, что приводит к развитию выраженного окислительного стресса. Это позволяет заключить, что нарушения липидного обмена и различные клинические проявления ИБС при наличии ХОБЛ возникнут раньше, чем в ее отсутствие, и будут иметь более тяжелый характер.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, перекисное окисление липидов, окислительный стресс.

English

The role of oxidative stress in atherosclerosis progression in patients with coronary heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease

N.Yu. Grigorieva, PhD, Postgraduate, the Department of Departmental and Outpatient Therapy;
A.N. Kuznetsov, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Departmental and Outpatient Therapy;
E.G. Sharabrin, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Radiodiagnosis and Radiotherapy;
K.N. Kontorstchikova, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics;
E.F. Korolyova, Postgraduate, the Department of Clinical Laboratory Diagnostics

Nizhny Novgorod State Medical Academy, N. Novgorod

The aim of the study is to specify the condition of "oxidants-antioxidants" system in patients with coronary heart disease (stable angina pectoris) combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) so as to assess the activity of a pathological process underlying atherosclerosis progression.

Materials and Methods. 389 patients were examined. The 1st group consisted of the patients with stable angina pectoris combined with COPD. The patients with stable angina pectoris were included into the 2nd (control) group. And in the 3rd (control) group there were patients with COPD.

Для контактов: Григорьева Наталья Юрьевна, тел. раб. 8(831)438-98-19, тел. моб. +7 905-667-40-96; e-mail: grigoreva28@mail.ru.

Results. Maximum alterations of all lipid peroxidation indexes were revealed in the combination of stable angina pectoris and COPD. The amounts of primary lipid peroxidation products — diene and triene conjugates (DC and TC) — in the patients of the 1st and the 3rd groups were reduced but did not differ between themselves (DC, $p=0.9$; TC, $p=0.6$); and the amount of final lipid peroxidation products — Schiff bases (SB) — in 1st group patients appeared to be statistically significant more than that in 3rd group patients ($p=0.006$). The amount of DC, TC and SB exceeded the norm in 2nd group patients but was lower than that in the 1st group ($p<0.05$) and the 3rd group ($p<0.05$).

Conclusion. In patients with coronary heart disease combined with COPD there is observed the intensification (potentiation) of pathological reaction resulting in a marked oxidative stress development. Thus, it can be concluded that lipid exchange imbalance and clinical manifestations of coronary heart disease with COPD will occur earlier than in the absence of COPD, and be severe.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, stable angina pectoris, lipid peroxidation, oxidative stress.

Анализ литературных источников и собственные исследования позволяют утверждать, что при развитии как ишемической болезни сердца (ИБС), так и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) происходит однотипный сдвиг биохимических процессов, в частности активация свободно-радикального (перекисного) окисления вследствие нарушения равновесия в системе «оксиданты—антиоксиданты» [1—3]. Интенсификация прооксидантных процессов, превышающая возможности антиоксидантных по их предотвращению, лежит в основе развития окислительного стресса [3]. Продукты окисления липидов стимулируют активность протеинкиназы С, высвобождение кальция, нарушают репликацию эндотелиальных клеток и ангиогенез, индуцируют апоптоз [2, 4]. Уровень окислительного стресса у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ до настоящего времени остается неизученным, что не позволяет до-

стоверно оценить динамику атеросклеротического процесса.

Цель исследования — проанализировать состояние системы «оксиданты—антиоксиданты» у больных хронической ИБС (стабильной стенокардией) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких для оценки активности патологического процесса, лежащего в основе развития атеросклероза.

Исследование характеризуется как первичное, проспективное, нерандомизированное; тип дизайна — сравнение результатов в параллельных группах [5].

Материалы и методы. Работа выполнена в соответствии с требованиями, изложенными в Хельсинкской декларации. Диагноз стабильной стенокардии (СС) устанавливался на основании общепринятых критериев [6]. Использована классификация ИБС по ВОЗ (1979) с поправками ВКНЦ АМН СССР (1984). Сердеч-

ная недостаточность оценена по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1964). Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании данных анамнеза, клинической картины, рентгенологических и функциональных методов диагностики в соответствии с Федеральной программой по ХОБЛ (GOLD, 2006) [7, 8]. Основным показателем, позволяющим достоверно судить о наличии ХОБЛ, служило постбронходилатационное значение индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ $<0,70$, подтверждающее наличие ограничения воздушного потока. Степень дыхательной недостаточности (ДН) определялась по выраженности одышки, для количественной оценки которой использовали шкалу Британского медицинского исследовательского совета (MRS, 1999).

Критериями включения в исследование являлись наличие у пациента СС, ХОБЛ вне обострения, а также сочетание этих двух заболеваний у одного пациента. Исключались больные нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, перенесенным в течение последних 5 месяцев, артериальной гипертензией выше III степени, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью выше III ФК, ДН более II

Таблица 1

Общая характеристика больных, включенных в исследование

	1-я группа (СС+ХОБЛ)	2-я группа (СС)	3-я группа (ХОБЛ)
Общее кол-во пациентов, абс. число/%	201	102	86
Мужчины, абс. число/%	143/71,0	70/69,0	56/65,0
Женщины, абс. число/%	58/29,0	32/31,0	30/34,0
Средний возраст, лет	56,1±6,3	58,2±5,8	48,2±5,7
Длительность ИБС, лет	7,2±3,8	8,2±4,5	—
Длительность ХОБЛ, лет	12,9±4,1	—	10,7±6,5
Курение в анамнезе, абс. число/%	126/63,0	31/30,0	65/75,7
СС II ФК, абс. число/%	91/45,5	40/39,5	—
СС III ФК, абс. число/%	110/54,5	62/60,5	—
ИМ в анамнезе, абс. число/%	81/40,4	36/35,7	—
АГ I или II степени, абс. число/%	171/85,1	71/70,0	31/35,7
ХСН I степени, абс. число/%	91/15,1	40/21,9	—
ХСН II степени, абс. число/%	110/34,5	62/40,1	—
ХСН III степени, абс. число/%	81/50,4	36/38,0	—
ХОБЛ I степени, абс. число/%	107/53,4	—	42/49,8
ХОБЛ II степени, абс. число/%	94/46,6	—	44/50,2
ДН I степени, абс. число/%	150/74,6	—	69/79,8
ДН II степени, абс. число/%	51/25,4	—	17/20,2

степени, ХОБЛ в стадии обострения, а также острыми воспалительными и онкологическими заболеваниями.

Обследовано 389 пациентов, находившихся на лечении в 4-м кардиологическом отделении Городской клинической больницы №5 Н. Новгорода, которые по нозологии были разделены на три группы. 1-я группа (основная) представлена больными СС в сочетании с ХОБЛ. Во 2-ю группу (контрольная) вошли больные СС, в 3-ю группу (контрольная) — больные ХОБЛ (табл. 1).

Пациентам проведено полное клинико-инструментальное обследование. Состояние свободно-радикального окисления оценивалось по данным индуцированной хемилюминесценции с помощью биохемилюминометра БХЛ-06. Определялись максимальная интенсивность (I_{\max}), отражающая уровень свободно-радикальной активности плазмы, и светосумма свечения (S), так как общую антиоксидантную активность плазмы характеризует величина, обратно пропорциональная S [9]. Содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ): первичных — диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК) и конечных — оснований Шиффа (ОШ) — определялось методом И.А. Волчегорского [9]. За нормы, характеризующие практически здоровых лиц, брали значения [10]: I_{\max} — $1,25 \pm 0,12$ мВ; S — $14,0 \pm 1,5$ мВ; ДК — $0,170 \pm 0,005$ усл. ед.; ТК — $0,040 \pm 0,001$ усл. ед.; ОШ — $3,25 \pm 0,25$ усл. ед.

Пациенты принимали дезагреганты, статины, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бронхолитики, нитраты.

Статистическая обработка выполнена при помощи лицензионной программы Statistica 6.0. Результаты представлены в виде $M \pm sd$, где M — среднее значение; sd — среднее квадратичное отклонение. Распределения вариантов изучаемых параметров были нормальными или близкими к таковому, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа. Выборка пациентов была достаточной, чтобы иметь 80% шанс обнаружения достоверной разности средних всех изучаемых параметров при 5% уровне значимости ($p < 0,05$) с применением непарного t -критерия.

Результаты и обсуждение. Максимальные изменения всех показателей ПОЛ выявлены при сочетании СС и ХОБЛ (табл. 2). Минимальные изменения I_{\max} и S наблюдались у больных ХОБЛ; ДК, ТК и ОШ — у больных СС. Таким образом, у больных СС с сопутствующей ХОБЛ окислительный стресс достоверно более выражен, чем у пациентов с СС ($p < 0,01$) и ХОБЛ ($p < 0,01$).

Количество ДК и ТК у больных 1-й и 3-й групп было снижено, но статистически значимо не отличалось между собой (у ДК $p = 0,9$; у ТК $p = 0,6$), однако количество ОШ у пациентов 1-й группы оказалось больше, чем у больных 3-й группы ($p = 0,006$). У пациентов 2-й группы количество ДК, ТК и ОШ превышало норму, но было статистически значимо ниже, чем в 1-й ($p < 0,05$) и 3-й группе ($p < 0,05$). Следовательно, при сочетанной сердечно-легочной патологии отмечается не только избыточная продукция свободных радикалов с образованием большого количества конечных продуктов ПОЛ, но и их замедленная элиминация.

Таблица 2

Показатели перекисного окисления липидов у больных изучаемых групп

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
I_{\max} , мВ	$2,48 \pm 0,76$	$1,73 \pm 0,49$	$1,47 \pm 0,95$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
S , мВ	$26,71 \pm 4,58$	$20,14 \pm 6,28$	$17,76 \pm 6,45$	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,01$
ДК, усл. ед.	$0,22 \pm 0,06$	$0,19 \pm 0,05$	$0,22 \pm 0,08$	$p_1 = 0,1$ $p_2 = 0,9$
ТК, усл. ед.	$0,12 \pm 0,03$	$0,09 \pm 0,04$	$0,12 \pm 0,06$	$p_1 = 0,02$ $p_2 = 0,6$
ОШ, усл. ед.	$28,35 \pm 7,31$	$22,48 \pm 7,44$	$24,67 \pm 7,55$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

p_1 — разница значений показателей в 1-й и 2-й группах, p_2 — в 1-й и 3-й группах.

Инициация ПОЛ при ИБС обусловлена снижением активности естественных антиоксидантных ферментов и дефицитом антиоксидантов, а также наличием дислипидемии, при которой содержащиеся в высокой концентрации в крови атерогенные липиды служат легким субстратом для свободно-радикального окисления [1, 3, 4]. Первичные продукты ПОЛ запускают системную воспалительную реакцию: происходит усиление агрегации тромбоцитов и адгезии нейтрофилов к эндотелию, нарушение синтеза оксида азота и развитие вазоконстрикции, снижение содержания ненасыщенных жирных кислот, цитотоксическое повреждение эндотелиоцитов [1].

У больных ХОБЛ в результате воспалительной реакции в бронхах активизируются макрофаги, Т-лимфоциты, нейтрофилы, под воздействием которых образуется большое количество свободных радикалов [2, 11, 12].

Среди отрицательных эффектов свободных радикалов можно назвать ингибирование протеаз, активацию ядерного фактора (NF- κ B), фактора некроза опухоли α и интерлейкина-8, которые вызывают в свою очередь активацию нейтрофилов и способствуют прогрессированию заболевания [13—16].

Полученные данные убедительно показали, что у пациентов изучаемых групп независимо от нозологической формы заболевания наблюдаются однонаправленные изменения в системе «оксиданты—антиоксиданты» в виде нарушения баланса в пользу оксидантов. Наиболее выражен окислительный стресс у больных ИБС и ХОБЛ, однако математической суммы показателей ПОЛ, полученных у пациентов только с ИБС или только с ХОБЛ, при их сочетании не происходит. Это позволяет высказать предположение, что с ранних этапов возникновения сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии происходит единый патофизиологический процесс и ХОБЛ в данном случае является патогенетическим звеном в развитии ИБС.

Изучение перекисного окисления липидов в крови у больных сердечно-легочной патологией позволяет оценить активность патологического процесса, лежащего

в основе развития атеросклероза и способствующего его прогрессированию.

Заключение. Общность патофизиологических проявлений окислительного стресса при ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких может лежать в основе их сочетанного развития, а также определять взаимное влияние.

У больных ИБС в сочетании с ХОБЛ наблюдается усиление (потенцирование) патологических реакций, что приводит к развитию выраженного окислительного стресса. Это позволяет заключить, что нарушения липидного обмена и различные клинические проявления ИБС при наличии ХОБЛ возникнут раньше, чем в ее отсутствие, и будут иметь более тяжелый характер.

Литература

1. *Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др.* Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА; 2008; 284 с.
2. *Repine J.E., Bast A., Lankhorst I.* Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341—357.
3. *Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю.* Свободно-радикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. *Лечащий Врач* 2003; 4: 70—74.
4. *Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н.* Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология* 2000; 7: 48—61.
5. *Гринхальх Т.* Основы доказательной медицины. М: ГЭОТАР Мед; 2004.
6. Диагностика и лечение стабильной стенокардии: Российские рекомендации (второй пересмотр). Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 4. 2008; 7(6).
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2009. www.goldcopd.org.
8. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2006 г. Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М: Издательский дом «Атмосфера»; 2007; 96 с.
9. Хемилюминесценция в оценке гемостаза человека. Сост. Н.А. Добротина и др. Новгород: НГУ; 1991; 38 с.
10. *Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. и др.* Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2000; 2: 6—8.
11. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. Под ред. А.Н. Кокосова. СПб; 2002; 286 с.
12. *Barnes P.J.* Chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343(4): 269—280.
13. *O'Shaughnessy T.C., Ansari T.W., Barnes N.C., Jeffery P.K.* Inflammation bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8⁺ T lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 852—857.
14. *Stockley R.A.* Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 49—52.
15. *Ohnishi K., Takagi M., Kurokawa Y. et al.* Matrix metalloproteinase-mediated extracellular matrix protein degradation in human pulmonary emphysema. *Lab Invest* 1998; 78: 1077—1087.
16. *Owen C.A.* Roles for proteinases in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3(2): 253—268.