

Липидный спектр крови, уровень цитокинов в крови, состояние перфузии миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца

Люд Янь¹, Митьковская Н. П.¹, Патейок И. В.¹, Картун Л. В.¹, Козич И. А.²

¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь;

²Учреждение здравоохранения «4-я городская клиническая больница имени Н. Е. Савченко», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Хроническая обструктивная болезнь легких (далее — ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся значительными внелегочными проявлениями. Высокая распространенность коморбидных состояний, таких как ХОБЛ и ишемическая болезнь сердца (ИБС), способствует исследованию общих патогенетических механизмов их развития. В патогенезе ХОБЛ и ИБС, по современным представлениям, имеет значение хронического системного воспаления, которое связано с дисбалансом цитокинов в крови. В статье представлены собственные данные по изучению липидного спектра и интерлейкина-1 α и интерлейкина-6 циркулирующей крови в развитии указанных заболеваний, а также особенности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. Полученные результаты свидетельствуют о наличии нарушений липидного обмена и дисбаланса провоспалительных цитокинов в крови как у пациентов с ХОБЛ, так и у пациентов с ИБС, что подтверждает патогенетическую роль указанных процессов в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХОБЛ. При сочетании ХОБЛ и ИБС нарушение перфузии миокарда носит более выраженный характер.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, системное воспаление, ИЛ-1 α , ИЛ-6, однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Введение. ХОБЛ — это хроническое заболевание с прогрессирующим нарушением функции внешнего дыхания [1]. В последние годы вследствие большой распространенности, ограничения физической работоспособности, быстро наступающей инвалидизации и высокой смертности пациенты с ХОБЛ представляют собой значительную экономическую и социальную проблему [1, 2]. По данным исследований установлено, что у пациентов с ХОБЛ хроническое системное воспаление приводит к развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что ХОБЛ не только сочетается с ишемической болезнью сердца (ИБС), но может рассматриваться как фактор риска развития ИБС [2, 5].

В развитии ХОБЛ и ИБС имеются общие патофизиологические механизмы и факторы риска, важную роль среди которых играет системное воспаление [3, 4]. Установлено, что окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) занимают важное место в развитии дисфункции эндотелия сосудов и возникновении атеросклеротического процесса. Модифицированные ЛПНП способствуют дифференцировке моноцитов в макрофаги, которые выделяют провоспалительные цитокины в крови. Макрофаги с помощью рецепторов связывают окисленные ЛПНП и трансформируются в пенстые клетки. Макрофаги и пенстые клетки синтезируют факторы роста, которые способствуют клеточной пролиферации с последующим возникновением и прогрессированием атеросклеротического

процесса. В настоящее время при изучении причин развития ХОБЛ возникает множество вопросов, затрагивающих механизмы возникновения коморбидной патологии. В большинстве исследований показано, что данная проблема связана с наличием системного воспаления и его выраженностью. Наиболее важными маркерами хронического системного воспаления являются цитокины, оказывающие иммуновоспалительное действие. Цитокины образуют общую систему гомеостатической регуляции клеточных функций, которая регулирует характер и продолжительность воспаления и иммунного ответа организма [3, 4, 5].

В последние годы высказывается мнение о наличии расстройства микроциркуляции миокарда, влияющего на коронарный резерв сердца при ХОБЛ. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (далее — ОФЭКТ) миокарда является «золотым стандартным методом» в диагностике нарушений кровоснабжения миокарда, обусловленных различными причинами. При применении ОФЭКТ можно не только оценить тяжесть ишемии в миокарде, но и прогнозировать риск коронарных событий [6, 7].

Цель работы — изучение особенностей липидного спектра крови; определение уровней интерлейкина-1 α (ИЛ-1 α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови; изучение особенностей перфузии миокарда, оценка вероятности ИБС, риска развития инфаркта миокарда и сердечной смерти у пациентов с ХОБЛ и ИБС.

Материалы и методы. В исследование было включено 62 пациента. Основную группу составили 40 пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС. Средний возраст пациентов основной группы составил 69 (61–73) лет. Критериями исключения являлись: наличие декомпенсированного хронического легочного сердца, персистирующие нарушения ритма (фибрилляции предсердий, трепетание предсердий), пневмония, инфаркт миокарда, варикозная болезнь, тромбофлебит, врожденные аномалии сосудов, заболевания крови, злокачественные новообразования любой этиологии, заболевания почек, наличие цереброваскулярной патологии. Группу сравнения составили пациенты с ИБС, сопоставимые по возрасту и полу с пациентами основной группы.

Лабораторные исследования включали определение уровня показателей липидограммы и цитокинов ИЛ-1 α и ИЛ-6 в сыворотке крови. Липидный спектр крови определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием биохимического анализатора фирмы *Labsystems*. Уровни ИЛ-1 α и ИЛ-6 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора *Interleukin ELISA* фирмы *GmbH*.

Инструментальное исследование включало выполнение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда, которая проводилась на гамма-томографе *Nucline X-Ring (Mediso, Венгрия)*. Использовался радиофармацевтический препарат (далее — РФП) ^{99m}Tc -метоксиизобутил изонитрила (^{99m}Tc -МИБИ). ОФЭКТ миокарда проводилась по двухдневному протоколу: проба в состоянии покоя (*Rest*), проба со стресс-тестом (*Stress*). Выполнена фармакологическая нагрузочная проба с введением раствора дипиридамола, который вызывает вазодилатацию и приводит к возникновению коронарной гиперемии, в дозе 0,14 мг/кг/мин под контролем артериального давления (АД), числа сердечных сокращений (ЧСС) и электрокардиограммы (ЭКГ). Через 60 мин после введения РФП выполнена ОФЭКТ миокарда. При описании результатов проводимого исследования оценивались величины дефекта перфузии (далее — ВДП) и тяжесть нарушения перфузии миокарда.

ОФЭКТ миокарда позволяет проводить количественный и качественный анализ с определением размеров зон нарушения тканевой перфузии и степени уменьшения перфузии (рисунки 1, 2).

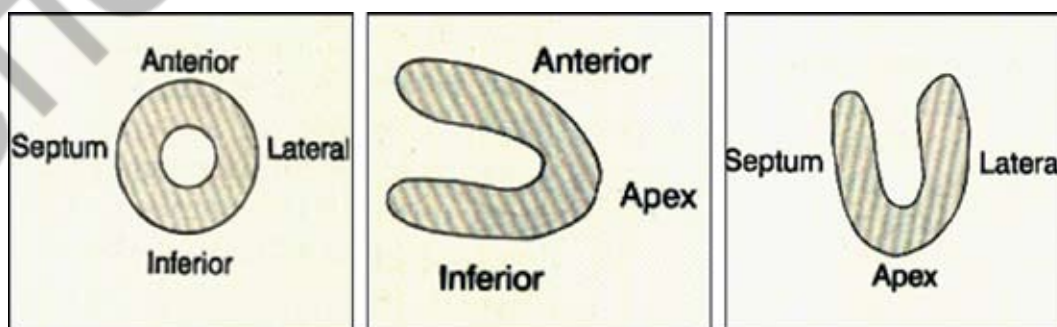


Рисунок 1 — Срезы по короткой (SA), вертикальной длинной (VLA) и горизонтальной длинной (HLA) осям сердца (Raymond Taillefer. Kinetics of myocardial perfusion SPECT imaging radiotracers in Ami E. Iskandrian, Ernst V. Garcia: Nuclear Cardiac Imaging: principles and applications, 4thed. New York: Oxford University Press, 2008: 59.)

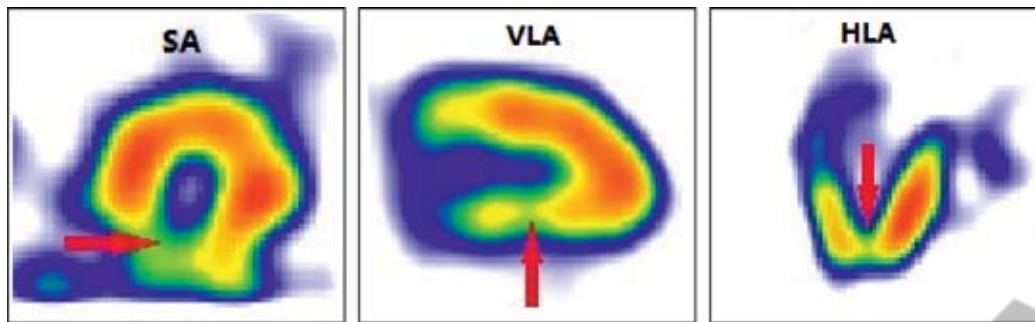


Рисунок 2 — Фрагмент томографических срезов 61-летнего пациента О. при проведении ОФЭКТ миокарда (стрелками показаны дефекты перфузии миокарда)

При описании результатов проводимого исследования оценивались величина дефекта перфузии (ВДП) и тяжесть нарушения перфузии миокарда. Для оценки тяжести нарушения перфузии миокарда использована 5-бальная шкала: включение РФП от 80 до 95 % соответствует норме (0 баллов), при слабом снижении накопления (65–79 %) — 1 балл, при умеренном снижении накопления (5–64 %) — 2 балла, при значительном снижении накопления (30–49 %) — 3 балла и значение накопления менее 30 % соответствует 4 баллам (рисунок 3).

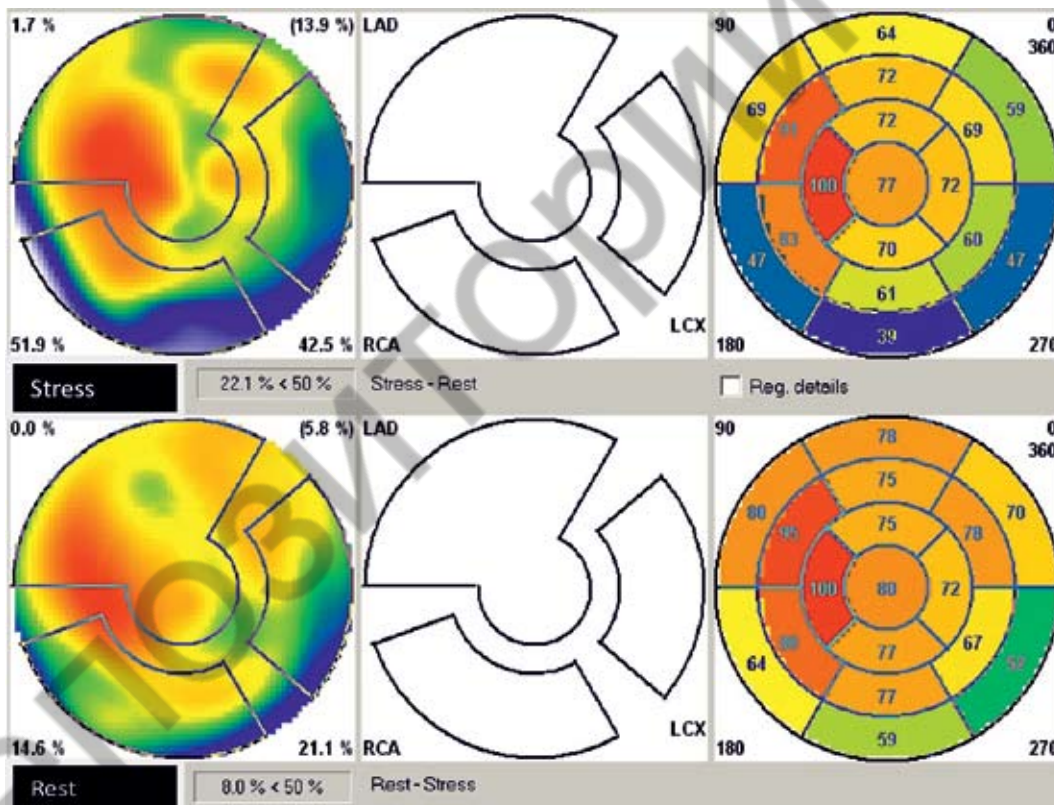


Рисунок 3 — Фрагмент сцинтиграммы 54-летнего пациента Н. при проведении ОФЭКТ в покое (Rest) и при фармакологическом нагрузочном тесте (Stress)

На рисунке показано дипиридамолиндуцированное ухудшение перфузии миокарда: увеличилось величина дефекта перфузии в области кровоснабжения передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (LAD), огибающей артерией (LCX) и правой коронарной артерией (RCA).

Затем определяли суммарный стресс-счет (SSS — сумма баллов во всех сегментах при проведении стрессовой нагрузки) и суммарный покой-счет (SRS — сумма баллов во всех сегментах в покое) (таблица 1).

Таблица 1 — Стратификация риска коронарных событий при определении SSS

SSS (балл)	Риск коронарных событий
SSS < 4	Низкая вероятность ИБС и возможного ИМ
4 ≤ SSS ≤ 8	Высокая вероятность ИБС; умеренный риск развития ИМ; низкий риск сердечной смерти
SSS > 8	Высокая вероятность ИБС; умеренный риск развития ИМ и сердечной смерти

Примечание. Адаптировано из Hansen C. Digital image processing for clinicians, part III: SPECT reconstruction. J. Nucl. Cardiology, 2002. — Vol. 9. — P. 542–549. SSS — сумма баллов во всех сегментах при проведении стрессовой нагрузки.

Статистическая обработка данных исследования осуществлялась с применением стандартного пакета прикладных программ *Microsoft Excel 2010* и статистической программы *IBM SPSS Statistics 22.0* for Windows для персонального компьютера. Данные приведены в виде медианы (25–75 квартили). Различия в группах считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У обследованных пациентов установлено нарушение показателей липидного обмена, а также повышение уровня ЛПНП в крови у лиц с сочетанной патологией ХОБЛ и ИБС по сравнению с показателем пациентов с изолированной ИБС (таблица 2).

Таблица 2 — Результаты исследования липидного спектра крови

Показатель Me (25–75%)	ХОБЛ+ИБС $n = 40$	ИБС $n = 22$
ОХС, ммоль/л	5,63 (3,73;6,15)	5,59 (4,50;6,61)
ЛПВП, ммоль/л	1,27 (1,01;1,57)	1,23 (1,05;1,38)
ЛПНП, ммоль/л	3,58 (1,97;4,09)●	3,34 (2,47;4,41)
ТГ, ммоль/л	1,84 (0,93;1,72)	1,57 (1,17;1,99)

● достоверность различия показателей пациентов с ХОБЛ и ИБС при сравнении с результатами пациентов с изолированной ИБС, $p < 0,05$.

При анализе показателей маркеров воспаления циркулирующей крови выявлено, что у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС значение ИЛ-1 α было достоверно выше аналогичного показателя у пациентов без ХОБЛ ($p < 0,05$) (таблица 3).

Таблица 3 — Результаты исследования уровней ИЛ-1 α и ИЛ-6 в сыворотке крови

Показатель Me (25–75%)	ХОБЛ+ИБС $n = 40$	ИБС $n = 22$
ИЛ-1 α , пг/мл	2,0 (1,6;2,2)●	1,4 (1,2;1,8)
ИЛ-6, пг/мл	4,0 (2,3;7,4)	3,5 (2,2;7,0)

● достоверность различия показателей при сравнении с группой сравнения, $p < 0,05$.

Анализ полученных данных ОФЭКТ миокарда, включающих ВДП (в виде процента исключенной области от общего размера левого желудочка) и суммарное значение ВДП (Σ ВДП), представлен в таблице 4. По результатам ОФЭКТ миокарда при нагрузочном тесте (*Stress*), у пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ и ИБС ВДП_{LAD} была больше в регионе кровоснабжения передней нисходящей артерии ($p < 0,01$) и появился достоверный рост суммарной величины дефекта перфузии миокарда ($p < 0,05$) по сравнению с показателями у пациентов без ХОБЛ. Соотношение *SRS* у пациентов групп наблюдения не показало существенных различий.

Определение SSS используется для стратификации риска коронарных событий. Показатель SSS у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС составил 9 (6;15) баллов, что соответствует высокой вероятности ИБС, умеренному риску развития инфаркта миокарда и сердечной смерти. У пациентов с изолированной ИБС значение SSS — 5 (3;9) баллов соответствовало высокой вероятности ИБС, умеренному риску развития инфаркта миокарда и низкому риску сердечной смерти (см. таблицы 1, 4). Удельный вес лиц с SSS более 8 баллов (высокая вероятность ИБС; умеренный риск развития инфаркта

миокарда и сердечной смерти) составил 53% у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС и 30% у пациентов без ХОБЛ, ($p < 0,05$) (таблица 4).

Таблица 4 — Результаты ОФЭКТ миокарда у пациентов групп наблюдения

Показатель, ВДП, %	Stress		Rest	
	ХОБЛ+ИБС <i>n</i> = 40	ИБС <i>n</i> = 22	ХОБЛ+ИБС <i>n</i> = 40	ИБС <i>n</i> = 22
LAD, %	0,4 (0;3,2) ▲	0 (0;0,2)	0,5 (0;3,6)	0,5 (0;1,9)
LCX, %	0 (0;4,7)	0 (0;2,0)	0,1 (0;0,3)	0 (0;0,1)
RCA, %	14,3 (0;25,4)	1,9 (0;15,0)	14,6 (1,8;33,2)	7,3 (0;19,1)
ΣВДП, %	13,45 (6,1;21,5) ●	8,7 (1,1; 10,7)	7,2 (1,2;10,8)	2,5 (0,1; 8,5)
Суммарный счет, баллы	SSS		SRS	
	9 (6;15) ●	5 (3;9)	8 (6;15)	9,5 (3;10)
Доля лиц с SSS > 8, % (абс.)	53 % (21) ●	30 % (7)	—	—

LAD — передняя нисходящая артерия; LCX — огибающая ветвь левой коронарной артерии; RCA — правая коронарная артерия; ● — достоверность различия показателей при сравнении с группой сравнения, $p < 0,05$; ▲ — достоверность различия показателей при сравнении с группой сравнения, $p < 0,01$.

Заключение. Данное исследование позволило сделать следующие выводы:

1. Полученные данные свидетельствуют о наличии нарушений липидного обмена как у пациентов с ХОБЛ и ИБС, так и у пациентов с ИБС.
2. Установлено повышение уровня ЛПНП в крови у лиц с ХОБЛ и ИБС по сравнению с показателем пациентов с изолированной ИБС, что свидетельствует о вероятной взаимосвязи дислипидемии и процессов системного воспаления.
3. Для пациентов с ХОБЛ и ИБС характерны более высокие значения провоспалительного цитокина ИЛ-1α в сыворотке крови по сравнению с показателем в группе пациентов с ИБС, что может сопровождаться повышением кардиоваскулярного риска.
4. По результатам ОФЭКТ миокарда при нагрузочном тесте-Stress у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС выявлен рост суммарной величины дефекта перфузии миокарда, свидетельствующий о более выраженном ухудшении коронарного кровотока. При оценке показателей суммарного стресс-счета у пациентов с ХОБЛ и ИБС выявлены высокая вероятность ишемической болезни сердца, умеренный риск развития инфаркта миокарда и сердечной смерти.

Литература

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. Biomarkers of systemic inflammation in stable and exacerbation of COPD / F. Karadag [et al.] // Lung. — 2008. — Vol. 186, № 6. — P. 403–409.
4. Изменение содержания провоспалительных цитокинов и деструктивных металлопротеиназ в процессе развития атеросклеротического очага до нестабильной бляшки / Ю. И. Рагино, А. М. Чернявская, Я. В. Полонская [и др.] // Кардиология. — 2009. — № 6. — С. 43–50.
5. Лапицкий, Д. В. Стратификация кардиоваскулярного риска у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. — 2018. — Т. 2, № 2. — С. 364–372.
6. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография и скрининг коронарного кальция в диагностике ишемии миокарда и стратификация риска у пациентов с бессимптомной депрессией сегмента ST / И. В. Патеюк [и др.] // Лечебное дело. — 2015. — № 5 (45). — С. 33–36.
7. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний / Ю. Б. Лишманов [и др.] // Сибирский мед. журнал. — 2015. — № 2 (30). — С. 21–29.

Lipid spectrum, cytokine level, myocardial perfusion in patients with COPD and CHD

Lv Yan¹, Mitkovskaya N. P.¹, Pateyuk I. V.¹, Kartun L. V.¹, Kozich I. A.²

*¹Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”,
Minsk, Republic of Belarus;*

*²Health Care Institution “4th Municipal Clinical Hospital named N. E. Savchenko”,
Minsk, Republic of Belarus*

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease with some significant extrapulmonary effects. Currently, COPD is considered not only a pulmonary disease. The high prevalence of comorbidity of COPD and ischemic heart disease (CHD) requires the need to study the general pathogenetic mechanisms of their development. Systemic inflammation, according to modern concepts, relates to the unbalance of the inflammatory cytokines. The article studies the lipid spectrum and the role of systemic inflammation in the development of these diseases, and the features of myocardial perfusion by method of single-photon emission computed tomography. The results indicate the presence of disorders of lipid profile and inflammatory cytokines in patients with COPD and CHD, which confirms the important role of these processes in development and improvement of CHD in patients with COPD. With a combination of COPD and IHD, the violation of myocardial perfusion is more pronounced.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, systemic inflammation, IL-1 α , IL-6, single-photo emission computed tomography.

Поступила 21.10.2019