

УДК 616/618

## ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Попкова А.С.<sup>1</sup>, Сметнева Н.С.<sup>1</sup>, Игонина Н.П.<sup>1</sup>, Голобородова И.В.<sup>1</sup>, Серегин А.А.<sup>2</sup>, Малышев И.Ю.<sup>1</sup>, Попкова А.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова», Москва, ул. Десятская, д.22

<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ № 70 ДЗМ»

Артериальная гипертония представляет собой серьезное заболевание, развивающееся преимущественно у людей старшего возраста с сопутствующими заболеваниями. Коморбидность сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ представляет междисциплинарную проблему, поскольку их сочетание усугубляет патологические изменения, свойственные каждому из этих заболеваний отдельно. Развитие хронического воспалительного процесса в легочной паренхиме приводит к нарушению баланса цитокинов не только в зоне повреждения, но и в общем кровотоке и, таким образом, к развитию системных эффектов. Нашей задачей была оценка данных суточного мониторирования АД у больных ХОБЛ с учетом степени заболевания, а также их анализ с учетом иммунологических показателей. Нами было установлено, нарушение суточной вариабельности АД у больных ХОБЛ и существенное влияние провоспалительных и противовоспалительных цитокинов оказывают на уровень диастолического АД, а также отсутствие связи уровня SP-D с показателями суточного мониторирования АД.

Ключевые слова: ХОБЛ, суточный профиль АД, цитокины, SP-D.

## PERFORMANCE CHARACTERISTICS OF BLOOD PRESSURE ACCORDING DAILY MONITORING OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Popkova A.S.<sup>1</sup>, Smetneva N.S.<sup>1</sup>, Igonina N.P.<sup>1</sup>, Goloborodova I.V.<sup>1</sup>, Seregin A.A.<sup>2</sup>, Malyshev I.Y.<sup>1</sup>, Popkova A.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> GBOU VPO "Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.Evdokimov"

<sup>2</sup> ГБУЗ «ГКБ № 70 ДЗМ»

Hypertension is a serious disease that develops mainly in elderly people with underlying medical conditions. Comorbidity of cardiovascular diseases and COPD is interdisciplinary problem, that worsens as the combination of pathological changes, that characterize of each of these conditions alone. The development of chronic inflammation in the lung parenchyma, leads to an imbalance in cytokine not only the site of injury, but also in the general circulation, and thus to the development of systemic effects. Our objective was to evaluate the data of daily monitoring of blood pressure in patients with COPD and the extent of the disease, as well as their analysis taking into account the immunological parameters. We found a violation of the daily variability of blood pressure in patients with COPD and significant effect of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines on the level of diastolic blood pressure, and lack of communication level SP-D with data of daily blood pressure monitoring.

Keywords: COPD, circadian blood pressure profile, cytokines, SP-D

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одна из центральных проблем современной медицины, которая является четвертой по распространенности причиной смертности в мире. По современным представлениям хроническая обструктивная болезнь легких — это заболевание, которое характеризуется существенными внелегочными проявлениями, способными дополнительно отягощать течение болезни у отдельных пациентов [2]. Очевидно, что эти проявления оказывают выраженное влияние на

выживаемость пациентов и развитие сопутствующих заболеваний. Коморбидность сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ представляет междисциплинарную проблему, поскольку их сочетание усугубляет патологические изменения, свойственные каждому из этих заболеваний отдельности [1, 3]. ХОБЛ в 62,2% случаев ассоциируется с АГ (артериальная гипертензия), ишемической болезнью сердца (ИБС) — 27%, атеросклерозом сонных артерий — 43,6% и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в 23,6% случаев [3]. Эти заболевания объединены многими этиологическими факторами, такими как курение, возраст, малоподвижный образ жизни, избыточный вес, вторичный эритроцитоз, обструктивное апноэ во сне, а также эндотелиальная дисфункция, вторичный гиперальдостеронизм и нейрогуморальные расстройства. Кроме того, развитие хронического воспалительного процесса в легочной паренхиме приводит к нарушению баланса цитокинов не только в зоне повреждения, но и в общем кровотоке, и, таким образом, к развитию системных эффектов [6]. При изолированном изучении гипертонической болезни была установлена патогенетическая роль тех же провоспалительных цитокинов, что и при ХОБЛ [5]. В настоящее время идет активный поиск новых легочно-специфичных маркеров, которые бы позволили рассчитывать на появление нового предиктора прогрессирования заболевания и формирования сердечно-сосудистой патологии. Одним из таких перспективных маркеров является сурфактантный белок D (SP-D), важный компонент компонента антитело-независимой иммунной системы легких. Главным образом он синтезируется в легких, и его основной функцией является модулирование воспаления и иммунной защиты в легких. SP-D является мультимерным  $Ca^{2+}$ -связывающим белком из семейства коллагеноподобных лектинов. Главным образом SP-D продуцируется в легких, в альвеолоцитах II типа. SP-D может существовать в различных олигомерных состояниях — в форме мономера, тримера, додекамера или мультимера. В физиологических условиях в здоровом легком SP-D преимущественно находится в форме мультимеров и додекамеров со скрытыми хвостовыми доменами. При развитии воспаления, сопровождающегося усилением продукции NO, происходит нитрозилирование цистеинов хвостового домена, сопровождающееся распадом мультимеров до тримеров и мономеров. Такая мультифункциональная структура белка позволяет SP-D выступать в качестве бивалентного фактора и определять двойственность иммунного ответа, обеспечивая возможность активации иммунного ответа провоспалительной или противовоспалительной направленности. Разные олигомерные формы SP-D альтернативно влияют на активность и функции альвеолярных макрофагов [4].

Недавно SP-D был обнаружен не только в легких, но и в сердце, желудке и кишечнике, так как небольшое количество этого белка может синтезироваться в клетках Клара, эндотелиоцитах и железистых клетках кишечника. Рядом исследователей

предполагалась роль SP-D как самостоятельного фактора риска смерти от сердечно-сосудистой патологии [7, 8].

Цель исследования: оценить данные суточного мониторирования АД у больных ХОБЛ в зависимости от степени заболевания, а также проанализировать их с учетом иммунологических показателей.

Методы исследования: было обследовано 80 пациентов с ХОБЛ II и III ст. GOLD, которые наблюдались в пульмонологическом отделении 70-й городской клинической больницы, и 30 человек контрольной группы. Критериями включения в исследование являлись: установленный с учетом анамнестических и спирометрических диагнозов ХОБЛ 2 и 3 ст. Для оценки суточного профиля АД выполнялось мониторирование АД в течение 24 часов. Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществляли с помощью аппарата АВРМ фирмы Meditech (Венгрия) с использованием программного обеспечения Medibase. Была изучена концентрация цитокинов INF- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, TNF- $\alpha$  и TNF- $\beta$  и SP-D в сыворотке крови. Уровень цитокинов оценивался методом проточной цитофлуориметрии (Beckman Coulter FC500, США). Уровень SP-D в сыворотке определялся методом иммуноферментного анализа ELISA (BioVendor). Все обследованные лица были разделены на три группы: 1) контрольная группа, 2) группа больных ХОБЛ 2 ст., 3) группа больных ХОБЛ 3 ст.

Результаты: Показатели суточного мониторирования АД у обследованных лиц представлены в табл. 1.

Таблица 1. Показатели суточного мониторирования АД у обследованных лиц

Группа	Контроль n=30	ХОБЛ II ст. n=40	ХОБЛ III ст. n=40
Показатель			
Среднесуточное сист. АД, мм.рт.ст.	117,2 $\pm$ 14,1	115,3 $\pm$ 15,0	132,0 $\pm$ 24,1
Среднесуточное диаст. АД, мм.рт.ст.	66,5 $\pm$ 4,5	68,7 $\pm$ 3,2	85,8 $\pm$ 22,4
Гипертонический индекс, %	33,4 $\pm$ 21,0	36,3 $\pm$ 30,7	44,4 $\pm$ 35,3
Макс сист.АД, мм.рт.ст.	146,6 $\pm$ 27,9	134,7 $\pm$ 32,0	160,2 $\pm$ 28,7
Мин сист.АД, мм.рт.ст.	91,8 $\pm$ 20,1	92,3 $\pm$ 22,7	97,8 $\pm$ 20,2
Макс диаст.АД, мм.рт.ст.	79,3 $\pm$ 12,3	77,3 $\pm$ 11,2	106,2 $\pm$ 14,1
Мин диаст.АД, мм.рт.ст.	48,3 $\pm$ 3,1	47,7 $\pm$ 3,2	52,4 $\pm$ 6,3
Циркадный индекс	1,2 $\pm$ 0,08	1,15 $\pm$ 0,14	1,08 $\pm$ 0,08●

● – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

При анализе представленных данных суточного мониторинга артериального давления было отмечено, что у больных ХОБЛ отмечается относительное повышение средних показателей систолического АД и диастолического АД по сравнению с лицами группы контроля, притом что исследованные показатели находились в пределах нормативных показателей. Кроме того, при анализе циркадного индекса колебаний АД отмечалось достоверное снижение циркадного индекса у больных ХОБЛ 3 ст. по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о нарушении регуляции суточного профиля АД со снижением вариабельности АД у больных ХОБЛ 3 ст., которое является независимым прогностическим фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смертности от неё [9].

При изучении данных диастолического давления, полученных при суточном мониторинге АД, нами было показано отсутствие достоверной связи между ними и концентрацией SP-D в сыворотке крови. При этом были отмечены корреляционные связи с показателями цитокинового профиля, что показатели среднесуточного диастолического АД связаны положительной корреляционной связью с сывороточной концентрацией провоспалительных цитокинов IL-2 ( $r=0,79$ ,  $p<0,05$ ), IL-6 ( $r=0,83$ ,  $p<0,05$ ), IL-1бета ( $r=0,93$ ,  $p<0,05$ ) и TNF- $\alpha$  ( $r=0,77$ ,  $p<0,05$ ).

Показатели максимального диастолического АД связаны положительной корреляционной связью с сывороточной концентрацией провоспалительных цитокинов IL-2 ( $r=0,84$ ,  $p<0,05$ ) ИЛ-12p70 ( $r=0,84$ ,  $p<0,05$ ), INF- $\gamma$  ( $r=0,91$ ,  $p<0,05$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0,93$ ,  $p<0,05$ ), TNF- $\beta$  ( $r=0,91$ ,  $p<0,05$ ) и обратной корреляционной связью с сывороточной концентрацией противовоспалительных цитокинов ИЛ 10 ( $r=-0,80$ ,  $p<0,05$ ), ИЛ 4 ( $r=-0,84$ ,  $p<0,05$ ), ИЛ 5 ( $r=-0,95$ ,  $p<0,05$ ).

Отмечена положительная корреляция минимальных показателей диастолического давления с сывороточной концентрацией TNF- $\alpha$  (ИК=-0,77,  $p<0,05$ ) и TNF- $\beta$  (ИК=-78,  $p<0,05$ ).

В результате проведенного анализа можно заключить, что циркулирующие в кровотоке провоспалительные цитокины связаны с повышением цифр диастолического АД, а противовоспалительные связаны с более низкими показателями диастолического АД, на основании данных суточного мониторинга.

Заключение: полученные данные свидетельствуют о том, что провоспалительные и противовоспалительные цитокины оказывают существенное влияние на уровень АД у больных ХОБЛ. Из вышеизложенного можно заключить, что активация цитокиновой системы при ХОБЛ является важным патогенетическим звеном, участвующим в развитии

все новых и новых составляющих, включая увеличение АД, что создает необходимость в особенной тактике ведения этих больных.

Отсутствие влияния SP-D на уровень АД в нашем исследовании можно объяснить тем, что этот белок обладает регуляторными свойствами, которые являются для него основными, и модулирует воспалительный ответ на уровне макрофагального звена в легочной ткани. Надо также учитывать, что в работе мы оценивали общее содержание SP-D, и у нас не было возможности определить и проанализировать олигомерный состав этого белка. Вместе с тем хорошо известно, что мономеры и тримеры SP-D играют провоспалительную роль, тогда как додекамеры и мультимеры — противовоспалительную. Поэтому нельзя исключить наличие определенной связи нарушений функции эндотелия с изменением его отдельных про- или противовоспалительных олигомеров при отсутствии корреляции этого показателя с изменением общего содержания SP-D, в связи с чем дальнейшее изучение этого вопроса представляется чрезвычайно важным для окончательного понимания роли повышенного уровня сывороточного SP-D у больных ХОБЛ в развитии сердечно-сосудистой патологии и, в частности, повышении уровня АД.

### Список литературы

1. Верткин А.Л., Ховасова Н.О. Коморбидность - новая патология. Технологии её профилактики и лечения//Архив внутренней медицины.— 2013. - №4 —С.12.
2. 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.
3. Кароли Н. А., Ребров А. П. Смертность при хронической обструктивной болезни легких. Роль коморбидности//Клиническая медицина. — 2006. - №7.— С.397—412.
4. Лямина С.В., Круглов С.В., Веденикин Т.Ю., Малышев И.Ю. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких? Роль сурфактантного белка D как бивалентного фактора репрограммирования макрофагов // Фундаментальные исследования. – 2011. - №1. — С. 90-98
5. Цветкова О.А., Абидов А.М. Роль макрофагов и цитокинов в формировании воспаления и прогрессировании хронической обструктивной болезни легких// Российские медицинские вести. — 2010. - № 3. — С. 21–25.
6. Gan W. Q., Man S. F., Senthilselvan A., Sin D. D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // Thorax. — 2004. – Vol. 59. – P. 574-580.

7. John Hill, Claire Heslop, et al. Circulating surfactant protein-D and the risk of cardiovascular morbidity and mortality // *Eur. Heart J.* 2011.Vol.1.P.124.
8. Kirkwood A. Pritchard, Jr. Surfactant protein D: not just for the lung anymore // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008. — Vol. — 294. № H1994.
9. Mancina G., Bombelli M., Facchetti R. et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study // *Hypertension* 2007.49.1265–70.

**Рецензенты:**

Гришина Т.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова», г. Москва.

Соколов Е.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова», г. Москва.