

К.Ю. Гашинова

ХОЗЛ ТА ШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ: ВПЛИВ ЗАХВОРЮВАНЬ НА ПЛАЗМОВИЙ РІВЕНЬ СУРФАКТАНТНОГО БІЛКА Д

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член кор. НАМН України, проф. Т.О. Перцева)*

Ключові слова: *хронічні
обструктивні захворювання легень,
ішемічна хвороба серця,
сурфактантний білок Д*

Key words: *chronic obstructive
pulmonary disease, ischemic heart
disease, surfactant protein D*

Резюме. *В работе изучался плазменный уровень сурфактантного белка Д (СБД) при ХОЗЛ, ИБС и их сочетании. В исследование было включено 44 пациента с ХОЗЛ, в том числе без сопутствующей ИБС (группа I), в сочетании с ИБС (группа II), а также 10 больных с ИБС без сопутствующей легочной патологии (группа III). Наивысшее значение СБД было выявлено у пациентов с ХОЗЛ без ИБС – 945,54 нг/дл. В группе с ХОЗЛ в сочетании с ИБС этот показатель был недостоверно ($p = 0,324$) ниже (583,26 нг/дл). Наименьший СБД выявлен при ИБС – 208,55 нг/дл. Он достоверно отличался от показателей в группах I и II ($p = 0,001$). Таким образом, ХОЗЛ сопровождался значительным повышением СБД в плазме, что позволяет рассматривать его в качестве специфического маркера поражения легких. Наличие сопутствующей ИБС при ХОЗЛ, возможно, приводит к снижению СБД в системном кровотоке. Больные с ИБС без сопутствующей патологии имели низкий плазменный уровень СБД, и механизм этого явления требует дальнейшего изучения. У больных с ХОЗЛ без сопутствующей ИБС большой стаж курения способствовал повышению концентрации СБД в крови.*

Summary. *Plasma concentration of surfactant protein D (SPD) was studied in patients with COPD, IHD and their combination. 44 patients with COPD, IHD or both diseases made the study sample. Patients were divided into three groups: COPD without IHD (group I, $n = 23$), COPD with IHD (group II, $n = 21$), IHD without COPD (group III, $n = 10$). Highest plasma SPD concentration was found in patients of group I – 945,54 ng/dl. In group II it was lower (583,26 ng/dl), but not significantly ($p = 0,324$). The lowest SPD level was in patients of group III – 208,55 ng/dl. It was significantly different from groups I and II ($p = 0,001$). Thus, COPD was accompanied with great increasing of SPD in plasma. This fact allows to consider SPD as a specific marker of chronic lung injury. Presence of concomitant IHD in patients with COPD probably leads to SPD decrease in the systemic blood circulation. Low SPD level in patients with IHD requires further study and explanation. In COPD patients without cardiac comorbidity long smoking experience contributed to increase of SPD concentration in plasma.*

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з найголовніших проблем у світі, пов'язаних зі здоров'ям людей. Смертність від цієї недуги, яка найчастіше асоціюється з палінням тютюну, неухильно прогресує. За прогнозом Mathers та Loncar вона зросте з 6,4 мільйонів у 2005 році до 8,3 мільйонів у 2030 [18]. При цьому очікується, що серед основних чинників непрацездатності ХОЗЛ переміститься з одинадцятого на сьоме місце [16]. Приблизний розрахунок показує, що кожну годину від факторів, пов'язаних з ХОЗЛ, у світі помирає 340 осіб [4].

Можливою перешкодою в якісному лікуванні хворих на ХОЗЛ може бути недостатність суто легеневого біомаркера, який був би доступним та міг використовуватися для діагностики й визна-

чення ступеня тяжкості захворювання, оцінки прогнозу для хворих та ефективності запропонованих лікувальних стратегій.

Окремою проблемою представляється факт, що згідно з даними, узагальненими у Глобальній ініціативі з хронічного обструктивного захворювання легень [14], велика кількість пацієнтів з ХОЗЛ має значну супутню патологію. Найбільш розповсюдженими та вагомими є серцево-судинні порушення, фігуруючі як основні чинники смерті при легкому та середньотяжкому ХОЗЛ [19]. За даними великих популяційних досліджень, ризик смерті від серцево-судинної патології у хворих на ХОЗЛ вище приблизно в два-три рази і становить близько 50 % від загальної кількості смертей [1, 6, 15, 20, 22, 26]. У хворих на ХОЗЛ частота госпіталізації у зв'язку з сер-

цево-судинними подіями вище, ніж через загострення самого ХОЗЛ [15, 24]. Наявність кардіальної патології робить перебіг ХОЗЛ будь-якої стадії більш серйозним та значно погіршує прогноз для хворих [1, 14].

Існує велика кількість різноманітних показників, які вимірюються при ХОЗЛ у крові, бронхо-альвеолярному лаважі, сечі, конденсаті повітря, що видихується, та мокротинні [14, 21]. Однак завдяки іноді схожому з ХОЗЛ механізмі розвитку не можна виключити ймовірність впливу супутньої патології на значення того чи іншого маркера. За наявними даними літератури, жоден з таких маркерів не є достатньо відтворюваним і тим, що принципово відрізняє запалення в дихальній системі від інших патологічних станів, та, зокрема, на який не впливають ураження серцево-судинної системи [21, 22].

Останнім часом з'явилась низка наукових публікацій, присвячених новому перспективному потенційно легенево-специфічному показнику – сурфактантному білку Д (СБД) [5, 8, 10, 21, 25].

Молекули СБД у діапазоні, що виявляється, знаходяться у великому колі кровообігу, але їх вплив на органи, крім легень, менш ясний. Оскільки в патогенезі великої кількості хронічних захворювань (наприклад, системних захворювань сполученої тканини, ІХС, тощо), як і при ХОЗЛ, вагомий внесок належить системному запаленню, цікавими є дані про рівень СБД у крові при цих патологічних станах. Нам зустрілись лише одиничні повідомлення про зниження сироваткового СБД у хворих на ревматоїдний артрит [9], і його підвищення при дерматоміозиті/поліміозиті та системному склерозі [11, 12]. Але у два останніх дослідження були включені лише пацієнти з легеневим фіброзом як ускладненням основного захворювання.

Встановлено, що існують механізми, за якими СБД може втручатись у регулювання ліпідного обміну. У зв'язку з цим деякі автори припускають, що СБД імовірно грає певну роль у розвитку атеросклерозу. Sorensen і його колеги спостерігали в моделі на мишах, що СБД був дуже виражений в ендотелії дрібних і середніх судин [13]. Однак коли вони годували СБД-дефіцитних мишей атерогенною дієтою протягом 9 місяців, у них не з'явилось будь-яких атеросклеротичних бляшок, на відміну від мишей дикого типу, які мали суттєві атеросклеротичні ураження судин. СБД-дефіцитні миші також показали більш високий рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і тригліцеридів порівняно з мишами дикого типу. Системне призначення рекомбінантного людсь-

кого СБД призводило до значного зниження рівня холестерину ЛПВЩ і тригліцеридів. Взяті разом, ці дані свідчать про те, що СБД у великому колі кровообігу може обурити гомеостаз ліпідів, тобто за певних умов сприятиме або перешкоджатиме виникненню атеросклерозу. Щодо впливу СБД на розвиток та прогресування ІХС у людей, нам зустрілась лише одна робота, в якій було встановлено, що, незважаючи на менший порівняно зі здоровими рівень сироваткового СБД у хворих з серцево-судинною патологією, його підвищення може бути предиктором високого ризику кардіоваскулярної захворюваності та смертності [7].

Таким чином, питання, чи є плазмовий СБД суто специфічним маркером легеневого ураження або на його рівень може впливати супутня патологія, є актуальним. Оскільки серцево-судинні події – це впливові та розповсюджені позалегенові фактори перебігу ХОЗЛ, подальше вивчення рівня СБД у хворих на ХОЗЛ залежно від наявності супутньої ІХС вважається перспективним.

Метою нашого дослідження було визначення рівня плазмового СБД у хворих на ХОЗЛ з та без супутньої ІХС порівняно із хворими на ІХС, які не страждали на ХОЗЛ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження були включені 54 особи – хворі на ХОЗЛ у стабільній фазі та хворі на стабільну ІХС. Діагноз ХОЗЛ встановлювався відповідно до критеріїв GOLD [14] та згідно з Наказом № 128 МОЗ України від 19.03.2007 р. [2] Підтвердження діагнозу ІХС проводилась у відповідності до Наказу № 436 МОЗ України від 03.07.2006 [3].

З дослідження були виключені пацієнти з будь-яким гострим або хронічним захворюванням респіраторної системи, іншим ніж ХОЗЛ.

Усім хворим проводились загальноклінічні обстеження та, згідно зі стандартами ATS/ERS [23], оцінювалась ФЗД за допомогою спірографа MasterLab (Viasis, Німеччина). Аналізувався рівень об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), форсована життєва ємність легень (ФЖЕЛ) та співвідношення ОФВ1/ФЖЕЛ. За наявності ознак бронхіальної обструкції проводився тест з β_2 -агоністом короткої дії сальбутамолом. У всіх хворих на ХОЗЛ співвідношення ОФВ1/ФЖЕЛ та ступінь тяжкості захворювання визначались за результатами постбронходилатційного тесту.

Усім особам, які склали популяцію дослідження, вимірювався рівень СБД у плазмі. Цільна

венозна кров збиралась до вакутайнерів з етилендіамінтетрауксусною кислотою після 20 хвилин відпочинку хворих, натще і до ранкового прийому будь-яких лікарських засобів. Протягом не більше ніж 20 хвилин після забору крові плазма відокремлювалась центрифугуванням (1500 * g впродовж 15 хвилин) з послідовним переносом до інших пробірок та заморожуванням до -20 °С. Плазмовий рівень СБД визначався за допомогою імуно-ферментного аналізу з використанням реактивів Hucult Biotech (Netherlands) згідно з протоколом виробника.

Отримані результати були оброблені за допомогою програми «Microsoft Office Excel» та «Statistica 6» із застосуванням методів непараметричної статистики. Для виявлення відзнак між декількома незалежними групами показників використовувався тест Краскела-Уоліса (H). Для

порівняння двох незалежних груп показників використовувався тест Манна-Уїтні (U). Залежність між змінними оцінювалась за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (R). Вірогідність відмінностей відносних показників (розподілу даних) проводилась за критерієм Хі-квадрат (χ^2). Значущими вважались відмінності між групами при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході дослідження були виділені основні групи: хворі на ХОЗЛ без супутньої ІХС (група I); хворі, які страждали і на ХОЗЛ, і на ІХС (група II); хворі на ІХС без супутньої ХОЗЛ (група III). Основні клінічні характеристики досліджуваних наведені у табл. 1. Усі дані виражені медіаною з межквартильним діапазоном (Me (25%-75%)), якщо не вказано інше.

Таблиця 1

Основні клінічні характеристики досліджуваних

Групи	Вік, роки Me (25%-75%)	Чоловіки, n	Стаж паління, пачко/роки Me (25%-75%)	ОФВ ₁ , % належного Me (25%-75%)
I n=23	59,4 (53,0-65,0)	19	42,5 (13,0-52,5)	52, 5 (40,8-64,3)
II n=21	65,2 (62,0-72,0)	20	51,67 (30,0-74,0)	43,4 (35,38-64,0)
III n=10	61,5 (57,0-66,0)	7	32,5 (25,0-40,0)	93,5 (92,0-95,0)

Чоловіки з приблизно однаковою частотою були представлені в обох групах хворих на ХОЗЛ ($\chi^2 = 1,74$; $p = 0,187$). Пацієнти з ІХС також не відрізнялись за цим показником ані від групи I ($\chi^2 = 0,66$; $p = 0,416$), ані від групи II ($\chi^2 = 0,340$; $p = 0,559$).

Нами також не було виявлено статистично значущих розбіжностей у віці хворих на ІХС та хворих на ХОЗЛ ($p = 0,495$ при порівнянні групи III з групою I та $p = 0,301$ при порівнянні з групою II). Хворі на ХОЗЛ без супутньої ІХС були дещо молодшими, ніж пацієнти, у яких було обидва захворювання ($p = 0,048$). При цьому за даними тесту Краскела-Уоліса всі групи не відрізнялись за віком значуще ($H = 4,075$, $p = 0,130$).

У виділених групах дослідження приблизно з однаковою частотою зустрічались як існуючі курці, так і колишні курці й ті, хто ніколи не палив ($p > 0,5$ для всіх груп). Щодо стажу паління, то згідно з результатами тесту Краскела-

Уоліса всі групи порівняння не відрізнялись за даним показником ($H = 3,713$, $p = 0,156$). Такі ж самі дані були отримані при попарному порівнянні груп за стажем паління ($p = 0,158$ для груп I та II; $p = 0,521$ для груп I та III; $p = 0,082$ для груп II та III).

Таким чином всі досліджувані групи були порівняні за статевим складом, віком та стажем паління.

Розбіжність між групами по ОФВ₁ ($H = 24,286$, $p < 0,001$) була зумовлена природою ХОЗЛ. Нами встановлені вірогідні відзнаки як між групою III та I, так і між групою III та II ($p < 0,001$ в обох випадках). У той же час пацієнти з ХОЗЛ не відрізнялись за ОФВ₁ в групах з наявністю супутньої ІХС або без неї ($p = 0,378$).

Результати дослідження плазмового рівня СБД у хворих на ХОЗЛ, хворих на ІХС та тих, що мали обидва захворювання, наведені на рис. 1 з визначенням Me (25%-75%) та розмаху мінімальних і максимальних значень (Мін-Макс).

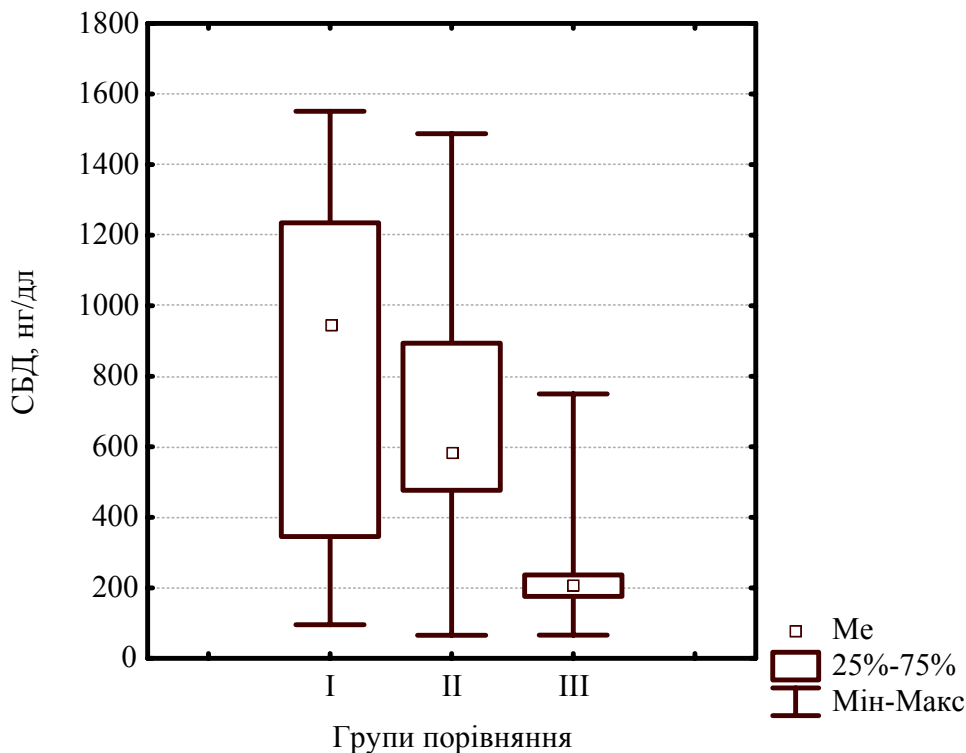


Рис. 1. Рівень СБД у хворих на ХОЗЛ, ІХС та ХОЗЛ з ІХС

I – ХОЗЛ; II – ХОЗЛ та ІХС; III – ІХС

За даними тесту Краскела-Уоліса в групах порівняння виявлені відмінності за плазмовим рівнем СБД ($H = 14,174, p < 0,001$). Серед досліджених хворих найменший рівень СБД був виявлений у хворих на ІХС – 208,55 (176,28-236,80) нг/дл. Він достовірно відрізнявся від показників у групі I та II ($p = 0,001$ для обох груп). Слід зазначити, що мінімальні значення плазмового СБД були приблизно однакові в усіх групах (I – 95,63 нг/дл, II – 65,63 нг/дл, III – 66,46 нг/дл). У той же час максимальний рівень СБД в групах I та II був приблизно вдвічі вищим, ніж максимальний рівень СБД у групі III (750,11 нг/дл,

1551,16 нг/дл та 1487,67 нг/дл відповідно). Найвище значення плазмового СБД було виявлено у хворих на ХОЗЛ без супутньої патології. Воно становило 945,54 (345,74-1234,68) нг/дл. У групі пацієнтів з ХОЗЛ, які мали супутню ІХС, цей показник був нижчим порівняно з групою I – 583,26 (476,65-893,77) нг/дл, – але ці відмінності були статистично недостовірними ($p = 0,324$).

Окремо в кожній групі нами був проведений кореляційний аналіз між рівнем плазмового СБД та віком, стажем паління і ОФВ₁. Його результати наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Взаємозв'язок між рівнем плазмового СБД та віком, стажем паління і ОФВ₁ у групах досліджуваних

Групи досліджуваних	Показник	n	R	p
I	Вік	23	-0,22	0,356
	Стаж паління	23	0,50	0,026
	ОФВ ₁	23	0,19	0,386
II	Вік	21	0,35	0,113
	Стаж паління	21	0,18	0,454
	ОФВ ₁	21	0,005	0,233
III	Вік	10	-0,17	0,625
	Стаж паління	10	-0,05	0,881
	ОФВ ₁	10	0,43	0,207

Згідно з отриманими даними, не було виявлено достовірного впливу віку або ОФВ₁ на плазмовий рівень СБД в жодній групі хворих. У той же час у хворих на ХОЗЛ без супутньої ІХС був виявлений достовірний середньої сили позитивний зв'язок між стажем паління та рівнем СБД. Навпаки, пацієнти, які мали ІХС, у тому числі в поєднанні з ХОЗЛ, такого зв'язку не продемонстрували.

ВИСНОВКИ

1. ХОЗЛ супроводжується значним підвищенням плазмового рівня СБД, що дозволяє розглядати останній як специфічний маркер хронічного ураження легень.

2. Наявність супутньої ІХС, можливо, призводить до зниження СБД в системному кровообігу при ХОЗЛ. Хоча така тенденція в популяції нашого дослідження не була достовірною, можливо, це пов'язано з невеликою кількістю хворих у групах.

3. Хворі на ІХС без супутньої легеневої патології мають низький рівень плазмового СБД, і механізм цього явища потребує подальшого вивчення.

4. У пацієнтів з ХОЗЛ без супутньої ІХС великий стаж паління сприяє підвищенню рівня СБД у системному кровообігу, а наявність супутньої ІХС, можливо, маскує таку залежність.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдеев С. Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – №1. – С. 5–13.

2. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія": Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007р. / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. – К., 2007. – 146 с.

3. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Кардіологія”: Наказ МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. – К., 2006. – 51 с.

4. Фещенко Ю. И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-социальная проблема. / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2011. – № 2. – С. 6.

5. Функциональные ответы альвеолярных макрофагов, сурфактантный белок D и заболевания легких / И. Ю. Малышев, С. В. Лямина, Ш. Л. Шимшелашвили, Е. Н. Вассерман // Пульмонология. – 2011. – №3. – С. 101–107.

6. Camilli A. E. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease / A. E. Camilli, D. R. Robbins, M. D. Lebowitz // Am. J. Epidemiol. – 1991. – Vol. 133. – P. 795–800.

7. Circulating surfactant protein-D and the risk of cardiovascular morbidity and mortality / J. Hill [et al.] // Eur. Heart. J. – 2011. – Vol. 32, N 15. – P. 1918–1925.

8. Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study / D. D. Sin, R. Leung, W. Q. Gan, P. Man // BMC Pulmonary Medicine. – 2007. – Vol. 7. – P. 13.

9. Circulating surfactant protein-D is low and correlates negatively with systemic inflammation in early, untreated rheumatoid arthritis / A. F. Christensen [et al.] // Arthritis Research & Therapy. – 2010. – Vol. 12. – P. 39.

10. Clearance of 99mTc-DTPA and experimentally increased alveolar surfactant content [Текст] / J. A. Bos [et al.] // J. Appl. Physiol. – 1992. – Vol. 72, N4. – P. 1413–1417.

11. Clinical significance of serum surfactant protein D (SP-D) in patients with polymyositis/dermatomyositis: correlation with interstitial lung disease / H. Ihn [et al.] //

Rheumatology. – 2002. – Vol. 41. – P 1268 – 1272.

12. Comparative study of serum surfactant protein-D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis / Koichi Yanaba, Minoru Hasegawa, Kasuhiko Takehara and Shinichi Sato // J. Rheumatology. – 2004. – Vol. 31, N 6. – P. 1112–1120.

13. Genetic and environmental influences of surfactant protein D serum levels / G. L. Sorensen [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell Moll. Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. 1010–1027.

14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. [Электронный ресурс] / WHO. – Режим доступу : <http://www.goldcopd.com/>.

15. Huiart L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 2640–2646.

16. Martinez F. J. The future of chronic obstructive pulmonary disease treatment – difficulties and barriers in drug development / Fernando J. Martinez, James F. Donohue, Stephen I Rennard // Lancet. – 2011. – Vol. 378, N 9795. – P. 1027–1037.

17. Mason R.J. Surfactant protein A and surfactant protein D in health and disease / R.J. Mason, K. Greene, D.R. Voelker // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 275. – P. 1–13.

18. Mathers C. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 [електронний ресурс] / C. Mathers, D. Loncar // PLoS Med. – 2006. – Vol. 3 (11). – e442. – Режим доступу. www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.0030442

19. Mortality in COPD: role of comorbidities / D. D. Sin, N. R. Anthonisen, J. B. Soriano [et al.] // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – P. 1245–1257.

20. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914", Malmo, Sweden / G. Engstrom [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 3086–3091.

21. Outcomes for COPD pharmacological trails: from

lung function to biomarkers / M. Gazzola [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 416–469.

22. Rosengren A. Respiratory symptoms and long-term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men / A. Rosengren, L. Wilhelmsen // *Int. J. Epidemiol.* – 1998. – Vol. 27. – P. 962–969.

23. Series ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing / V. Brusasco [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 319–338.

24. Sidney S. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente

Medical Care Program / S. Sidney [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 128. – P. 2068–2075.

25. Sin D.D. Surfactant protein D: A lung specific biomarker in COPD? : Potential biological roles of SP-D in COPD / D. D. Sin, P. S. Pahlavan, P. S. P. Man // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2008. – Vol. 2, N 2. – P. 65–74.

26. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease / P. Jousilahti, E. Vartiainen, J. Tuomi-lehto, P. Puska // *Lancet.* – 1996. – Vol. 348. – P.567–572.

