

## ФАКТОРИ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ ТА ПРОЯВИ ПЕРСИСТУЮЧОГО СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ З КОМОРБІДНІСТЮ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

©О. М. Коваленко, В. В. Родіонова

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»*

**РЕЗЮМЕ.** Підвищення рівня персистуючого системного запалення, одним з важливих біомаркерів якого є С-реактивний білок (СРБ), є фактором, що сприяє виникненню серйозних серцево-судинних подій як у хворих із серцево-судинною патологією, так і з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

**Мета** – оцінити рівень сироваткового ультрачутливого С-реактивного білка (hsСРБ) та його зв'язок із факторами серцево-судинного ризику, активністю тромбоцитів у хворих з коморбідністю хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та артеріальної гіпертензії (АГ).

**Матеріал і методи.** У дослідження увійшли 84 пацієнти в стабільному стані, I гр. склали 44 хворих на ХОЗЛ у поєднанні з АГ I–II стадії, II гр. – 40 хворих з АГ I–II стадії. Проведені оцінка клініко-анамнестичних даних, визначення офісного артеріального тиску (АТ), індексу маси тіла (ІМТ), статусу куріння та ступеня нікотинової залежності (Fagerstrom Test for Nicotine Dependence – FTND); високочутливе визначення концентрації сироваткового hsСРБ (ІФА), ліпідного профілю, ступеня адгезії, індукованої агрегації тромбоцитів (Тр) та фібриногену (ФГ), в I гр. – оцінка задишки за mMRS, частоти загострень протягом року, спірографія.

**Результати.** Рівень hsСРБ в I гр. був незалежний від віку, ІМТ, статусу куріння, ліпідного профілю, але мав зв'язок із збільшенням бронхообструкції та рівнем mMRS ( $p < 0,05$ ). При  $ІМТ \leq 25 \text{ кг/м}^2$  в I гр. був вище, ніж в II гр. ( $p = 0,007$ ). В II гр. hsСРБ вище при  $ІМТ > 25 \text{ кг/м}^2$ , ніж при  $ІМТ \leq 25 \text{ кг/м}^2$  (0,008), у курців (0,016) був пов'язаний із дисліпідемією ( $p < 0,05$ ). Індукована колагеном, тромбіном агрегація (Агр) в I гр. мала зворотний зв'язок, в II гр. індукована колагеном Агр – прямий кореляційний зв'язок із hsСРБ ( $p < 0,05$ ), але загальна адгезивна та індукована Агр активність Тр в I гр. була вище, ніж в II гр. У I гр. рівень фібриногену мав прямий кореляційний зв'язок із hsСРБ та зворотний – з ОФV<sub>1</sub>.

**Висновки.** Підвищення рівня hsСРБ та ФГ у стабільних пацієнтів із ХОЗЛ, поєднаним з АГ, пов'язано із респіраторними порушеннями, при АГ – із збільшенням ІМТ, дисліпідемією, залежністю від куріння. Загальний протромботичний потенціал у хворих I гр. був вищим, ніж у II гр., особливо при курінні, що обумовлено підвищенням адгезивно-агрегаційної активності Тр, а також зростанням фібриногенемії із збільшенням рівня hsСРБ.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ХОЗЛ; артеріальна гіпертензія; системне запалення; високочутливий С-реактивний білок; фактори серцево-судинного ризику; тромбоцитарна активність.

**Вступ.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – поширене захворювання, яке зазвичай діагностують у віці понад 40 років, що має високу коморбідність. На його перебіг впливають частота та тяжкість загострень і наявність супутніх захворювань [1]. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають провідне місце в коморбідності при ХОЗЛ [2] та роблять значний внесок у формування летальності в цієї категорії хворих. ССЗ є причиною смерті 13 % хворих із тяжким та вкрай тяжким ступенем порушення зовнішнього дихання і майже третини (28 %) з легким та середнім ступенями [3]. АГ – провідний фактор ризику ІХС та цереброваскулярної патології, її виявляють у 40–60 % хворих на ХОЗЛ [4].

У формуванні патологічних змін, що призводять до розвитку атеросклерозу та атеротромбозу, як морфологічного субстрату при переважній більшості ССЗ, ключову роль грають розвиток ендотеліальної дисфункції (ЕД) та активація тромбоцитарної ланки гемостазу [5, 6]. Персистуюче системне запалення – один із основних факторів, що сприяють розвитку ЕД. Підвищення в плазмі

рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП-а, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18, хемокіну ІЛ-8) [7] викликає нейтрофільно-макрофагальну, тромбоцитарну активацію, підвищує експресію адгезивних молекул судинним ендотелієм, що обумовлює тромбоцитарну адгезію та агрегацію з подальшим тромбоутворенням [5, 6]. Вплив на розвиток і підтримку процесу запалення при ХОЗЛ та ССЗ має ряд «спільних» цитокінів (ІЛ-6, ФНП-а, ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ ), що пов'язані із атерогенезом. Позалегенева транслокація прозапальних цитокінів при ХОЗЛ, насамперед ІЛ-6, обумовлює синтез у гепатоцитах гострофазових білків, одним з найкраще вивчених вважається СРБ. Закономірно, що його рівень значно підвищується при вираженій активності запалення, але наявність хронічної патології, навіть за умов відносної функціональної компенсації, обумовлює деякий рівень інтенсивності запалення. В останній час приділяється увага вивченню особливостей так званого персистуючого системного запалення низької інтенсивності. Із персистуючим системним запаленням та рівнем СРБ пов'язують підвищення смертності від всіх причин при ста-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

більшому ХОЗЛ у хворих із легкими та середніми проявами захворювання [9]. За результатами досить великої кількості досліджень hsCRP є предиктором серйозних кардіоваскулярних подій [10]. На сьогодні взаємозв'язок із встановленими факторами серцево-судинного ризику не достатньо з'ясований, особливо при коморбідних станах.

**Мета дослідження** – оцінити рівень сироваткового ультрачутливого С-реактивного білка (hsCRP) та його зв'язок із факторами серцево-судинного ризику, активністю тромбоцитів у хворих при коморбідності ХОЗЛ і АГ.

**Матеріал і методи дослідження.** В дослідження були включені 84 пацієнти. До I групи (гр.) увійшли 44 хворих на ХОЗЛ А – D з порушенням функції зовнішнього дихання II–IV ст. за GOLD у поєднанні з артеріальною гіпертензією I–II стадій; до II групи – 40 хворих з артеріальною гіпертензією I–II стадій. Обстежені пацієнти мали стабільний стан (відсутність загострення ХОЗЛ та зафіксованих гіпертонічних кризів щонайменше протягом 2 останніх місяців).

Дослідження проводили на тлі застосування пацієнтами обох груп стандартної базисної терапії згідно з рекомендаціями GOLD та Клінічними рекомендаціями з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013.

До дослідження не включали пацієнтів віком старше 80 років, з гострими серцево-судинними подіями в анамнезі, клінічно значущими порушеннями серцевого ритму, цукровим діабетом, злоякісними новоутвореннями, перенесеним протягом останнього року оперативним втручанням. Усі пацієнти, що були включені в дослідження, дали згоду на участь в ньому.

Усім пацієнтам були проведені оцінка клініко-анамнестичних даних з визначенням офісного артеріального тиску (АТ), індексу маси тіла (ІМТ), статусу куріння та оцінка ступеня нікотинної залежності (Fagerstrom Test for Nicotine Dependence – FTND); визначення рівня сироваткового hsCRP (твердофазовий імуноферментний аналіз («СРБ – ІФА – БЕСТ високочутливий», Росія), загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів високої щільності

(ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ) з розрахунком коефіцієнта атерогенності (біохімічний аналізатор «Hoffmann-La Roche», Швейцарія), дослідження показників тромбоцитарного гемостазу: кількості тромбоцитів (Тр), ступеня адгезії (Адг) Тр, ступеня агрегації (Агр), її швидкості та активності тромбоцитарного фактора фон Віллебрандта (Тр vWF) при індукції АДФ, колагеном та тромбіном агрегації (Агр) Тр та фібриногену (аналізатор «Солар» 2110, Білорусь). В I гр. хворих, із поєднанням ХОЗЛ та АГ, проведена оцінка тяжкості задишки (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – (mMRS)), частоти загострень протягом року, спірографічних даних (об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), їх співвідношення – ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ). Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного забезпечення Statistika 6.1 із визначенням середніх показників, медіани та кватилів (Ме [25 – 75]), критерію Манна – Уїтні (U), коефіцієнта рангових кореляцій Спірмена (R). Статистична достовірність визначалася при рівні  $p < 0,05$ , тенденція – при рівні  $p < 0,1$ .

**Результати й обговорення.** У I гр. були включені пацієнти із поєднанням ХОЗЛ та АГ із показником ІМТ 26,26 [24,00; 30,35] кг/м<sup>2</sup>, офісним САТ (154,1±9,7) мм рт. ст. та ДАТ – (94,3±8,1) мм рт. ст. Позитивний статус куріння на період дослідження мали 25 (57 %), пацієнтів курили у минулому – 11 (25 %), заперечували в будь-який період – 8 (18 %) хворих.

До II гр. увійшли 42 пацієнти з АГ з ІМТ 26,13 [24,61; 29,20] кг/м<sup>2</sup>, офісним САТ (157,2±10,3) мм рт. ст., ДАТ – (96,5±7,7) мм рт. ст. Позитивний статус куріння мали 19 (45 %) хворих, курили в минулому – 8 (19 %), заперечували – 15 (36 %) пацієнтів. Ступінь нікотинної залежності був дещо вищим у пацієнтів I гр., ніж II гр., але без доведеної статистичної різниці ( $p = 0,293$ ).

Таким чином, хворі обох груп за віком ( $p = 0,833$ ), показником ІМТ ( $p = 0,878$ ), показниками САТ ( $p = 0,572$ ), ДАТ ( $p = 0,631$ ) та ставлення до куріння були статистично однорідними (табл. 1).

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів, включених у дослідження

Група хворих	Вік, роки	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Нікот. залежн., бали	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	hsCRP, мг/л
I – ХОЗЛ + АГ	57,1±8,3	26,26 [24,00;30,35]	5,0 [0,0; 6,0]	154,1±9,7	94,3± 8,1	5,76 [2,55; 10,81]
ч – 35 (79,5 %)   ж – 9(20,5 %)						
II – АГ	57,3±6,4	26,13 [24,61;29,20]	2,57 [0,0; 5,0]	157,2±10,3	96,5±7,7	3,67 [1,42; 8,97]
ч – 31 (74 %)   ж – 11 (26 %)						
Рівень p *	0,833	0,878	0,293	0,572	0,631	0,166

Примітка. \* – критерій Манна – Уїтні (u) при достовірності на рівні  $p < 0,05$ .

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілей

### **Вплив вікових змін на рівень hsCRP**

Вплив віку на рівень hsCRP як в I гр. хворих ( $r=+0,109$ ,  $p=0,516$ ), так і в II групі хворих ( $r=+0,321$ ,  $p=0,145$ ) виявлений не був.

### **Зв'язок змін ІМТ з рівнем hsCRP**

У I гр. зміни ІМТ не впливали на фоновий рівень hsCRP ( $r = -0,105$ ,  $p = 0,529$ ). Показник hsCRP у хворих з  $ІМТ \leq 25$  кг/м<sup>2</sup> (8,97 [1,58; 11,73] мг/л) статистично не перевершував ( $p=0,615$ ) рівень, визначений у гіперстенічних пацієнтів цієї групи (5,2 [2,55; 10,81] мг/л). Водночас hsCRP у нормостенічних коморбідних хворих (9,13 [2,92; 27,79] мг/л) був значно вищим, ніж у нормостенічних хворих групи з АГ (2,4 [1,33; 3,67] мг/л),  $p=0,007$ .

В II гр. з підвищенням маси тіла рівень hsCRP зростав ( $r=+0,478$ ,  $p=0,024$ ) і в хворих з  $ІМТ > 25$  кг/м<sup>2</sup> (8,56 [4,79; 13,26] мг/л) був значно вищим, ніж з  $ІМТ \leq 25$  кг/м<sup>2</sup> (2,20 [1,37; 3,67] мг/л),  $p=0,008$ .

### **Зміни рівня hsCRP залежно від статусу куріння**

При поєднанні ХОЗЛ і АГ зв'язку між hsCRP та рівнем нікотинної залежності не виявлено ( $r=+0,097$ ,  $p=0,563$ ). Показники hsCRP у коморбідних

хворих із позитивним статусом куріння (6,83 [2,24; 10,81] мг/л) та тих, які не курили (5,41 [2,55; 10,55] мг/л), не мали суттєвих відмінностей ( $p=0,899$ ). Водночас при негативному статусі куріння у хворих із поєднанням ХОЗЛ і АГ рівень hsCRP (5,41 [2,55; 10,55] мг/л) був достовірно вищим ( $p=0,044$ ), ніж у некурців з АГ (2,24 [0,82; 4,79] мг/л). У курців з групи АГ рівень hsCRP (8,97 [3,67; 14,89] мг/л) також був суттєво вищим ( $p=0,016$ ), ніж у хворих цієї групи, які не курили (2,24 [0,82; 4,79] мг/л), при цьому показник hsCRP зростав при підвищенні виразності нікотинної залежності ( $r=+0,553$ ,  $p=0,0075$ ).

### **Ліпідний профіль та usCRP**

Показники ліпідного профілю хворих обох груп представлені в таблиці 2. В групі коморбідних хворих будь які статистично достовірні зміни рівня hsCRP залежно від показників ліпідного спектра крові виявлені не були. Протилежна картина була виявлена в пацієнтів групи АГ, а саме: рівень hsCRP збільшувався при зменшенні рівня ХС ЛПВЩ ( $r=-0,641$ ,  $p=0,002$ ), підвищенні ХС ЛПДНЩ ( $r=+0,416$ ,  $p=0,05$ ) та відповідному підвищенні КА ( $r=+0,425$   $p=0,049$ ).

Таблиця 2. Показники ліпідного профілю сироватки крові у хворих з артеріальною гіпертензією та у хворих із поєднанням хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії

Показник	ХОЗЛ+АГ	АГ	Рівень р*
ЗХС	4,55 [3,94; 5,21]	5,45 [4,41; 6,04]	<b>0,016</b>
ХС ЛПВЩ	1,19 [1,05; 1,35]	1,08 [0,79; 1,29]	0,131
ХС ЛПНЩ	2,75 [2,20; 3,15]	2,89 [2,13; 3,83]	0,569
ХС ЛПДНЩ	0,50 [0,42; 0,82]	0,69 [0,47; 1,02]	<b>0,092</b>
ТГ	1,11 [0,86; 1,48]	1,55 [1,04; 2,22]	<b>0,060</b>
КА	2,83 [2,19; 3,35]	3,02 [2,57; 4,21]	0,184

Примітка. \* – критерій Манна – Уїтні (u) при статистичній достовірності на рівні  $p < 0,05$ , тенденції – при рівні  $p < 0,10$ .

### **Вплив особливостей перебігу ХОЗЛ на рівень hsCRP у коморбідних хворих на ХОЗЛ та АГ**

Очікувано, що за відсутності статистично підтвердженого зв'язку фонового рівня hsCRP із по-

казниками ІМТ, статусу куріння та ліпідного профілю у коморбідних хворих, на відміну від хворих з ізольованою АГ, цей зв'язок був виявлений при аналізі особливостей ХОЗЛ (табл. 3).

Таблиця 3. Рівень hsCRP та особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у хворих із поєднанням хронічного обструктивного захворювання легень та артеріальної гіпертензії

Показник	ОФВ <sub>1</sub> , %	ФЖЕЛ, %	ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	Рівень mMRS	Частота загострень
$r^* =$	- 0,198	+ 0,104	<b>- 0,453</b>	<b>+ 0,443</b>	+ 0,001
$p^{**} =$	0,232	0,533	<b>0,003</b>	<b>0,005</b>	0,952

Примітки: 1 – \*значення коефіцієнта рангової кореляції Спірмена; 2. – \*\* статистично достовірні при рівні  $p < 0,05$ .

Привертає увагу, що в курців I гр. рівні ОФВ<sub>1</sub> (55,2 [48,5; 61,8] %), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (0,58 [0,45; 0,67])

були вищими ( $p=0,04$ ; 0,019), а частота загострень (1,67±0,72), навпаки, нижчою (0,04), ніж у хворих з

негативним статусом куріння на час дослідження (відповідно 44,3 [31,0; 59,0] %; 0,44 [0,29; 0,59]; 2,22±0,45). Цей факт наводить на думку, що хворі із нікотиновою залежністю, на жаль, відмовляються від куріння лише при різко обмеженій функції зовнішнього дихання, оскільки в досліджуваній групі хворих з ОФВ<sub>1</sub> < 30 % від належного не було жодного активного курця. Кореляційний зв'язок рівня hsCRP із частотою загострень ХОЗЛ ( $r=+0,691$ ,  $p=0,003$ ) та рівнем ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,713$ ,  $p=0,002$ ) був виявлений лише у хворих на ХОЗЛ з АГ, які не курили.

У свою чергу, рівень hsCRP у коморбідних хворих корелює із зменшенням співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ ( $r=-0,463$ ,  $p=0,003$ ) і функціонального респіраторного резерву, а саме, показника задишки за mMRS ( $r=+0,443$ ,  $p=0,005$ ). Зниження вищезначених показників характерне для респіраторних порушень, пов'язаних із розвитком емфіземи. Гіперпродукція легневими макрофагами, фібробластами доімунних цитокінів викликає персистенцію локального запалення з активацією протеолітичних процесів і розвитком емфізематозного ремоделювання легень [11]. Таким чином, сироватковий hsCRP потенціально можна розглядати як біомаркер розвитку емфіземи, але це потребує продовження досліджень.

#### **Рівень hsCRP та тромбоцитарна активність**

В обстежених I гр. кількість тромбоцитів (255,5 [228,0; 282,0] × 10<sup>9</sup>/л) та ступінь їх адгезивної активності (42,0 [36,0; 52,0] %) були вищими, ніж у пацієнтів II гр. (219,0 [210,0; 270,0] × 10<sup>9</sup>/л та 37,0 [30,0; 40,0] %, ( $p=0,025$ ,  $p=0,030$  відповідно). Ступінь адгезії Тр у коморбідних хворих зростає із підвищенням рівня нікотинової залежності ( $r=0,378$ ,  $p=0,036$ ).

При дослідженні стимульованої Агр Тр в обстежених I гр. виявлено перевищення швидкості АДФ-індукованої Агр (46,0 [37,2; 60,0] %/хв), тромбін-індукованого ступеня Агр (71,05 [61,9; 82,0] %) та тромбін-індукованої активності Тр vWF (190,6 [175,4; 205,2] %), порівняно з аналогічними показниками пацієнтів II гр. (відповідно: 37,4 [25,8; 46,2] %/хв, 61,5 [52,6; 71,4] % та 177,0 [163,4; 193,8] %).

При підвищенні рівня hsCRP в групі АГ зростає колаген-індукований ступінь Агр ( $r=+0,627$ ,  $p=0,038$ ) та швидкість колаген-індукованої Агр ( $r=+0,556$ ,  $p=0,049$ ). Протилежна картина була виявлена в групі коморбідних хворих, в яких рівень hsCRP мав негативний кореляційний зв'язок із швидкістю колаген- та тромбін-індукованої Агр ( $r=-0,516$ ,  $p=0,004$ ;  $r=-0,401$ ,  $p=0,031$ ). Частота загост-

рень ХОЗЛ негативно корелювала із показниками тромбін-індукованих ступеня Агр ( $r=-0,449$ ,  $p=0,013$ ), Тр vWF ( $r=-0,429$ ,  $p=0,017$ ) та з АДФ-індукованою швидкістю Агр Тр ( $r=-0,355$ ,  $p=0,05$ ), як і рівень задишки за mMRS ( $r=-0,413$ ,  $p=0,023$ ). Водночас, із підвищенням hsCRP у хворих із поєднаною патологією зростає і рівень іншого гострофазового білка – фібриногену ( $r=+0,607$ ,  $p=0,009$ ). При зменшенні ОФВ<sub>1</sub> рівень ФГ також підвищувався ( $r=-0,768$ ,  $p=0,001$ ). У хворих з АГ зв'язків рівнів hsCRP та ФГ виявлено не було. Зменшення Агр активності Тр при підвищенні рівня hsCRP не супроводжувалося зменшенням ступеня адгезії Тр. Зменшення індукованої Агр активності Тр у хворих із поєднанням ХОЗЛ і АГ, найімовірніше, пов'язане із системним впливом глюкокортикостероїдних препаратів, а також з певною «екранізацією» від індукторів (колагену, тромбіну) тромбоцитарних рецепторів розчиненими в досліджуваній плазмі CRP та фібриногеном

**Висновки.** 1. У хворих з коморбідністю ХОЗЛ та АГ обструктивні порушення зовнішнього дихання та зменшення функціонального респіраторного резерву сприяють підвищенню проявів системного запалення, що виявляється підвищенням рівнів hsCRP та ФГ.

2. Загальний протромботичний потенціал у стабільних хворих з коморбідністю ХОЗЛ та АГ вищий, ніж у хворих з ізольованою АГ, що обумовлено як більш високою адгезивно-агрегаційною активністю Тр, незалежно від зменшення показників індукованої Агр Тр внаслідок системного впливу протизапальних препаратів, так і зростанням фібриногенемії із збільшенням проявів системного запалення.

3. У хворих на АГ підвищення рівня hsCRP пов'язано із факторами серцево-судинного ризику: збільшенням ІМТ, дисліпідемією, залежністю від куріння.

4. Підвищення рівня hsCRP у хворих на АГ сприяє тромбоцитарній активації, насамперед їх колаген-індукованій агрегації.

5. Підвищення рівнів hsCRP, ФГ, як маркерів персистуючого системного запалення, та показників Тр активності в хворих з коморбідністю ХОЗЛ та АГ, сприяє ризику виникнення серйозних кардіоваскулярних подій не тільки при загостренні захворювань, а й у стабільний період. Це зумовлює необхідність наполегливої корекції як традиційних факторів серцево-судинного ризику, так і респіраторних проявів ХОЗЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) The Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2018 report) <http://www.goldcopd.org>
2. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / W. Chen, J. Thomas, M. Sadatsafavi, J.M. FitzGerald // *Lancet Respir. Med.* – 2015. Vol. 3, No. 8. – P. 631–639
3. Chronic obstructive pulmonary diseases and comorbidities / M. Dercamer, W. Yanssen // *Lancet Respir. Med.* – 2013. – Vol. 1 – P. 73–78.
4. Assessment of cardiovascular comorbidity / J. M. MacLay, W. MacNee // *Eur. Respir. Monogr.* – 2013. – Vol. 59. – P. 28–49.
5. Gimbrone M. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis / M. Gimbrone, G. García-Cardeña // *Circulation Research.* – 2016. – Vol. 118. – P. 620–636.
6. Cell adhesion mechanisms in platelets / D. Varga-Szabo, I. Pleines, B. Nieswandt // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2008. – Vol. 28. – P. 403–412.
7. До питання поліморбідності та коморбідності у хворих на ХОЗЛ / М. М. Островський, П. Р. Герич // *Укр. пульмонолог. журн.* – 2011. – Т. 4. – С. 19–24.
8. COPD: inflammatory mechanisms and systemic consequences / P. J. Barnes // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138 (1). – P. 16–27.
9. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease / M. Dahi, J. Vestbo, P. Lange [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – P. 250–255.
10. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease / Omair Yousuf, Bibhu D. Mohanty, S. S. Martin [et al.] // *JACC.* – 2013. – Vol. 62 (5). – P. 397–408.
11. Родионова В. В. Актуальность проблемы хронических обструктивных заболеваний легких в структуре профзаболеваний. Критерии диагностики и экспертизы трудоспособности / В. В. Родионова // *Укр. терапевт. журн.* – 2006. – № 1. – С. 105–112.

REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) The Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2018 report). Retrieved from: <http://www.goldcopd.org>
2. Chen, W., Thomas, J., Sadatsafavi, S., & FitzGerald, J.M. (2015). Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.*, 3 (8), 631-639.
3. Dercamer, M., & Yanssen, W. (2013). Chronic obstructive pulmonary diseases and comorbidities. *Lancet Respir. Med.*, 1, 73-78.
4. MacLay, J.M., & MacNee, W. (2013). Assessment of cardiovascular comorbidity. *Eur. Respir. Monogr.*, 59, 28-49.
5. Gimbrone, M., & García-Cardeña, G. (2016). Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circulation Research*, 118, 620-636.
6. Varga-Szabo, D., Pleines, I., & Nieswandt B. (2008). Cell adhesion mechanisms in platelets. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 28, 403-412.
7. Ostrovskiy, M.M., & Herych, P.R. Do pytannia polimorbidnosti i komorbidnosti u patsientiv iz KhOZL [On the issue of polymorbidity and comorbidity in patients with COPD]. *Ukr. pulmonol. zhurn. – Ukrainian Pulmonological Journal*, 4, 19-24. Ukrainian.
8. Barnes, P.J. (2016). COPD: inflammatory mechanisms and systemic consequences. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 138 (1), 16-27.
9. Dahi, M., Vestbo, J., & Lange, P. (2013). C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 175, 250-255.
10. Yousuf Omair, Mohanty, B.D., & Martin, S.S. (2013). High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease. *JACC*, 62 (5), 397-408.
11. Rodionova, V.V. (2006). Aktualnost problem khronichnykh obstruktyvnykh zabolevaniy v structure profzabolevaniy. Kriterii i ekspertizy trudospobnosti [Actuality of the problem of chronic obstructive pulmonary diseases in the structure of occupational diseases. Criteria for diagnosis and examination of work capacity]. *Ukr. terapevt. zhurn. – Ukrainian Therapeutic Journal*, 1, 105-112 [in Russian].

## ФАКТОРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА И ПРОЯВЛЕНИЯ ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

©Е. Н. Коваленко, В. В. Родионова

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

**РЕЗЮМЕ.** Повышение уровня персистирующего системного воспаления, одним из важных биомаркеров которого является С-реактивный белок (СРБ), рассматривается как фактор, способствующий возникновению серьезных сердечно-сосудистых событий как у больных с сердечно-сосудистой патологией, так и с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

**Цель** – оценить уровень сывороточного ультрачувствительного С-реактивного белка (hsСРБ) и его связь с факторами сердечно-сосудистого риска, активностью тромбоцитов у больных с коморбидностью ХОБЛ и артериальной гипертензии (АГ).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, ювілеї

**Матеріал и методи.** В исследование вошли 84 пациента в стабильном состоянии, I гр. составили 44 больных ХОБЛ в сочетании с АГ I-II ст., II гр. – 40 больных с АГ I-II ст. Проведены оценка клинико-anamnestических данных, определение офисного артериального давления (АД), индекса массы тела (ИМТ), статуса курения и степени никотиновой зависимости (Fagerstrom Test for Nicotine Dependence – FTND), ультрачувствительное определение концентрации сывороточного hsCRP (ИФА), липидного профиля, степени адгезии, индуцированной агрегации тромбоцитов (Тр) и фибриногена (ФГ), в I гр. – оценка одышки по mMRS, частоты обострений в течение года, спирография.

**Результаты.** Уровень hsCRP в I гр. был независим от возраста, ИМТ, статуса курения, липидного профиля, но имел связь с увеличением бронхообструкции и повышением бала mMRS ( $p < 0,05$ ). При  $ИМТ \leq 25 \text{ кг/м}^2$  в I гр. был выше, чем во II гр. ( $P = 0,007$ ). Во II гр. hsCRP выше при  $ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$ , чем при  $ИМТ \leq 25 \text{ кг/м}^2$  (0,008), у курильщиков (0,016) был связан с дислипидемией ( $p < 0,05$ ). Индуцированная коллагеном, тромбином агрегация (Агр) в I гр. имела обратную связь, во II гр. индуцированная коллагеном Агр – прямую корреляционную связь с hsCRP ( $p < 0,05$ ), но общая адгезивная и индуцированная Агр активность Тр в I гр. была выше, чем во II гр. В I гр. уровень ФГ имел прямую корреляционную связь с hsCRP и обратную – с ОФВ<sub>1</sub>.

**Выводы.** Повышение уровня hsCRP и ФГ у стабильных больных ХОБЛ, сочетанной с АГ, связано с респираторными нарушениями. При АГ – hsCRP увеличивается при увеличении ИМТ, дислипидемии, зависимости от курения. Общий протромботический потенциал у больных I гр. выше, чем во II гр., что обусловлено повышением адгезивно-агрегационной активности ТР, а также ростом фибриногенемии с увеличением уровня hsCRP. Повышение уровней hsCRP, ФГ и Тр активности у коморбидных больных с ХОБЛ и АГ способствует риску серьезных сердечно-сосудистых событий даже при отсутствии обострений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ХОБЛ; артериальная гипертензия; системное воспаление; высокочувствительный С-реактивный белок; факторы сердечно-сосудистого риска; тромбоцитарная активность.

## CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND MANIFESTATION OF PERSISTENT SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND HYPERTENSION

©O. M. Kovalenko, V. V. Rodionova

*Dnipropetrovsk Medical Academy, Dnipro*

**SUMMARY.** An increase of the level of persistent systemic inflammation, one of the important biomarkers of which is the C-reactive protein (CRP), is considered as a factor contributing to the occurrence of serious cardiovascular events in patients with cardiovascular pathology and in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**The aim** of the study – to determine the level of serum ultra-sensitive C-reactive protein (hsCRP), its connection with cardiovascular risk factors, activity of platelets (Pl) in patients with comorbidity COPD and arterial hypertension (AH).

**Material and Methods.** The study included 84 patients in a stable condition. The group I – 44 patients with COPD in combination with AH stage I-II, the group II – 40 patients with H stage I – II. The following indicators were determined: office blood pressure (BP), body mass index (BMI), smoking status and assessment of the degree of nicotine dependence (Fagerstrom Test for Nicotine Dependence – FTND); it was determined the high sensitivity of serum C-reactive protein concentration (hsCRP) by IFA-test, lipid profile, adhesion, induced aggregation (Agr) of thrombocytes (Pl) and fibrinogen (FG); in the group I, there was an assessment of dyspnea by mMRS, frequency of exacerbations during the year, spirometry.

**Results.** Level of hsCRP in the group I was irrespective of age, BMI, smoking status, lipid profile, but was associated with an increase in wheeze and mMRS level ( $p < 0.05$ ). At  $BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$  in the group I it was higher than in the group II ( $p = 0.007$ ), in the group II hsCRP was higher at  $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$  than at  $BMI \leq 25 \text{ kg/m}^2$  (0.008) in smokers (0.016) and was associated with dyslipidemia ( $p < 0.05$ ). Induced by collagen, thrombin Pl Agr in the group I it had a reverse correlation with hsCRP, in the group II, induced by collagen Pl Agr it had a direct correlation with hsCRP ( $p < 0.05$ ), but the total adhesion and aggregation activity of Pl in the group I was higher than in the group II. In the group I the level of FG had a direct correlation with hsCRP and the reverse one with FEV<sub>1</sub>.

**Conclusions.** Increase the levels of hsSRP and FG in stable COPD patients with combined AH is associated with respiratory disorders. In patients with AH – hsSRB increases with an increase in BMI, dyslipidemia, dependence on smoking. The general prothrombotic potential in patients of the group I higher than in the group II, which is due to an increase in the adhesive-aggregation activity of TP, as well as an increase in fibrinogenemia with an increase in the level of hsSRB. Increased levels of hsSRB, FG and Pl activity in comorbid patients with COPD and AH contribute to the risk of serious cardiovascular events even in the absence of exacerbations.

**KEY WORDS:** chronic obstructive pulmonary disease; hypertension; systemic inflammation C-reactive protein; cardiovascular risk factors; thrombocytic activity.

Отримано 28.08.2018