

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.24-06:616.131-008.331.1+616.141-008.331.4-074

Авдеев С.Н.^{1,2}, Гайнитдинова В.В.¹, Царева Н.А.^{1,2}, Мерзоева З.М.^{1,2}

НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ КАК МАРКЁРЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГНОЗА ТЯЖЕСТИ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

¹ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, 119991, Москва, Россия;

²ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА, 115682, Москва, Россия

Изучена диагностическая и прогностическая значимость N-концевого предшественника натрийуретического пептида C-типа (NT-proCNP) и мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) с лёгочной гипертензией (ЛГ). В исследование включено 47 пациентов с ХОБЛ (II–IV степени тяжести, GOLD 2016), мужчин было 44, женщин – 3, средний возраст составил 59,3 ± 9,12 года, длительность заболевания – 13,7 ± 5,93 лет, индекс курения – 23,1 ± 10,93 пачка-лет, индекс массы тела – 27,2 ± 12,06 м/кг². Критерием ЛГ с учётом параметров доплер-эхокардиографии было повышение систолического давления в лёгочной артерии (СДЛА) > 40 мм рт.ст. в покое. В зависимости от наличия и степени повышения СДЛА пациенты были разделены на три группы: 1-я – без ЛГ (СДЛА < 40 мм рт.ст., n = 168), 2-я – с умеренной ЛГ (СДЛА 40–55 мм рт.ст., n = 101), 3-я группа – с тяжёлой ЛГ (СДЛА > 55 мм рт.ст., n = 19). Отмечены статистически значимые межгрупповые различия ($p_{1-2} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$) значений NT-proCNP и NT-proBNP. Выявлена значимая корреляционная взаимосвязь СДЛА с концентрацией NT-proCNP ($r = 0,53$, $p < 0,05$) и NT-proBNP ($r = 0,67$; $p = 0,05$). Установлена высокая диагностическая значимость определения NT-proCNP и NT-proBNP для прогнозирования развития и тяжести ЛГ у больных ХОБЛ. Регрессионный анализ Кокса показал, что повышенные уровни NT-proCNP и NT-proBNP у больных ХОБЛ с ЛГ являются предикторами госпитальной летальности.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких; лёгочная гипертензия; N-концевой предшественник натрийуретического пептида C-типа; N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Царева Н.А., Мерзоева З.М. Натрийуретические пептиды как маркеры развития и прогноза тяжести легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (6): 333-337. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-333-337>
Avdeev S.N.^{1,2}, Gaynitdinova V.V.¹, Tsareva N.A.^{1,2}, Merzhoeva Z.M.^{1,2}

NATRIURETIC PEPTIDES AS MARKERS OF DEVELOPMENT AND PROGNOSIS OF THE SEVERITY OF PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

¹First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, 119991, Moscow, Russia;

²Research Institute of pulmonology, 115682, Moscow, Russia

Studied the diagnostic and prognostic significance of N-terminal precursor of natriuretic peptide C-type (NT-proCNP) and brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with COPD with pulmonary hypertension (PH). The study included 47 patients with COPD (II - IV degrees of severity, 2016 GOLD, men - 44, women -3, mean age 59.3±9.12 years, disease duration of 13.7±5.93 years, the index of Smoking at 23.1±10.93 pack-years, BMI of 27.2±12.06 m/kg²). Criteria of pulmonary hypertension on the basis of the doppler-echocardiography was an increase of pulmonary artery systolic pressure (PASP) > 40 mmHg alone. Depending on the presence and degree of enhancement PASP patients were divided into three groups: 1 - without pulmonary hypertension (PASP < 40 mmHg, n=168), 2 - moderate pulmonary hypertension (PASP 40 - 55 mmHg, n=101), 3-group with severe pulmonary hypertension (PASP > 55 mmHg, n=19). There was a statistically significant intergroup differences ($p_{1-2} 0,001$, $p_{2-3} 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$) values of NT-proCNP and NT-proBNP. There was a significant correlation relationship SDLA with the concentration of NT-proCNP ($r=0,53$, $p<0,05$) and NT-proBNP ($r=0,67$; $p=0,05$). A high diagnostic value of determination of NT-proCNP and NT-proBNP to predict the development and severity of PH in patients with COPD. Cox regression analysis showed that elevated levels of NT-proCNP and NT-proBNP in COPD patients of PH c are the predictors of hospital mortality.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; N-terminal natriuretic precursor peptide C-type; N-terminal precursor of brain natriuretic peptide.

For citation: Avdeev S.N., Gaynitdinova V.V., Tsareva N.A., Merzhoeva Z.M. Natriuretic peptides as markers of development and prognosis of pulmonary hypertension severity in patients with chronic obstructive disease. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018; 63 (6): 333-337 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-333-337>

For correspondence: Gaynitdinova V. V., Doctor of Medicine, professor department of pulmonology; e-mail: ivv_08@mail.ru

Information about authors:

Avdeev S.N., <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150> Gaynitdinova V.V., <https://orcid.org/0000-0001-9928-926X>
Tsareva N.A., <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924> Merzhoeva Z.M., <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledment. The study had no sponsor support.

Received 07.02.2018
Accepted 14.02.2018

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является одной из основных причин смертности и заболеваемости во всем мире и часто осложняется развитием лёгочной гипертензии (ЛГ) [1, 2]. Наличие ЛГ при ХОБЛ ассоциируется с повышением смертности, риском повторных госпитализаций, увеличением затрат здравоохранения на лечение данной категории пациентов [3].

Перспективным является исследование ранних маркёров ЛГ. Одними из них являются биомаркеры эндотелиальной и сердечной дисфункции: натрийуретический пептид С-типа (СNP) и мозговой натрийуретический пептид (BNP) [4].

В настоящее время известно, что CNP широко экспрессируется в различных тканях, в частности, с высокой концентрацией в сосудистой эндотелии [5], в норме циркулирует в низкой концентрации. N-концевой фрагмент-предшественник натрийуретического пептида С-типа (NT-proCNP) в плазме крови человека циркулирует в эквимолярных концентрациях с CNP и считается более надёжным маркёром степени его биосинтеза [6, 7]. Другим и одним из наиболее ценных биомаркёров при ЛГ является мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его NT-концевой предшественник - NTproBNP. Он секретируется миоцитами желудочков сердца, и его высвобождение в системный кровоток прямо пропорционально степени перегрузки желудочков объёмом или давлением [8].

В связи с этим целью работы стало определение концентрации NT-proCNP, NT-proBNP у больных ХОБЛ и их диагностической ценности для прогнозирования развития и степени тяжести ЛГ у этой категории больных.

Материал и методы. В исследование включены 47 пациентов с ХОБЛ (II–IV степени тяжести спирометрической классификации, GOLD 2016), мужчин было 44, женщин – 3, средний возраст составлял $59,3 \pm 9,12$ года, длительность заболевания – $13,7 \pm 5,93$ года, индекс курения – $23,1 \pm 10,93$ пачка-лет, индекс массы тела (ИМТ) – $27,2 \pm 12,06$ кг/м². В зависимости от наличия и степени повышения систолического давления в лёгочной артерии (СДЛА) пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – без ЛГ ($n = 21$), 2-я – с умеренной ЛГ ($n = 16$), 3-я группа – с тяжёлой ЛГ ($n = 10$). Критерием ЛГ с учётом параметров доплеро-эхокардиографии было увеличение СДЛА > 40 мм рт.ст. в покое [9].

Критериями исключения из исследования были: хроническая сердечная недостаточность (с фракцией выброса левого желудочка < 50%), портальная гипертензия, тромбоэмболия лёгочной артерии, заболевания соединительной ткани, ВИЧ-инфекция.

Для оценки нутритивного статуса пациентов использовался индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывался по общепринятой формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Для оценки выраженности симптомов использовался модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (Modified British Medical Research Council (mMRC) questionnaire) и тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT)), переносимость физической нагрузки оценивалась с помощью теста с 6-минутной ходьбой (Т6МХ) с последующим определением тяжести одышки по шкале Borg [GOLD, 2013].

Пульсоксиметрия (SpO₂) проводилась с помощью напалечного пульсоксиметра MD 300 С до и после Т6МХ.

Комплексная оценка функции внешнего дыхания включала бодиплетизмографию по следующим показателям: общая ёмкость лёгких (ОЁЛ), остаточный объём лёгких (ООЛ), функциональная остаточная ёмкость, внутригрудной объём, ООЛ/ОЁЛ; компьютерную спирометрию по показателям: ФЖЁЛ, ОФV₁, ОФV₁/ФЖЁЛ; определение бронхиального сопротивления (Росс), бронхиальной проводимости (Госс), альвеолярного давления (Palv); исследование диффузионной способности лёгких (ДСЛ) «одиночный вдох» по показате-

лям диффузионной способности лёгких при задержке дыхания (ДСЛ_{зд}), объёма альвеолярной вентиляции (АВ), отношения ДСЛ_{зд}/АВ. Измерения проводились на оборудовании «Master Screen Body» (Erich Jaeger, Германия).

Эхокардиографическое исследование сердца проводилось на аппарате «Philips En Visor CHD» (Голландия), изучались стандартные параметры гемодинамики, СДЛА определяли с помощью непрерывно-волновой доплерографии. Систолический градиент давления между правым желудочком (ПЖ) и правым предсердием (ПП) рассчитывали по формуле Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации. Сумму транскуспидального градиента и давления в ПП принимали равной СДЛА (в отсутствие стеноза клапана лёгочной артерии). Давление в ПП оценивали эмпирически, используя метод В. Kircher.

Плазменный уровень N-концевого натрийуретического пептида С-типа (NT-proCNP) (набор Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG, A-1210, Австрия) и N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (набор ЗАО «Вектор-Бест», Россия) определяли иммуноферментным методом.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA V.7.0 («StatsoftInc», США). Для всех имеющихся выборок проводили анализ соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение признаков в группах не являлось нормальным, сравнительный анализ групп проводился с помощью непараметрических методов. Для сравнения трёх групп использовался ранговый анализ вариаций по Краскеллу–Уоллису. В случае если нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, проводили парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна–Уитни. Количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее, m – стандартная ошибка средней. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для анализа чувствительности диагностического теста использовали пакет прикладных программ SPSS for Windows, Release 22. Для определения предикторов госпитальной летальности рассчитывалась модель пропорциональных рисков (Cox regression). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Зависимость количественных показателей оценивалась с помощью корреляционного анализа.

Результаты. Группы пациентов не различались по возрасту, длительности заболевания. Средние спирометрические показатели согласно классификации (GOLD, 2016) в группах больных без ЛГ и с умеренной ЛГ соответствовали III (тяжёлой) степени тяжести, но бронхиальная обструкция в группе больных с умеренной ЛГ была сильнее по сравнению с группой больных без ЛГ. В то же время у пациентов с тяжёлой ЛГ отмечались более значимые нарушения функции внешнего дыхания по сравнению с пациентами без ЛГ и с умеренной ЛГ ($p_{2-3} = 0,05$, $p_{1-3} = 0,001$) и соответствовали IV (крайне тяжёлой) степени тяжести ХОБЛ.

Концентрация сосудистых маркёров NT-proCNP, NT-proBNP в крови больных ХОБЛ была статистически значимо выше контрольных значений ($p = 0,001$, $p = 0,001$).

Выявлены статистически высокозначимые межгрупповые различия в концентрации NT-proCNP у больных ХОБЛ без ЛГ, с умеренной и тяжёлой ЛГ ($p_{1-2} = 0,001$, $p_{2-3} = 0,001$, $p_{1-3} = 0,001$ соответственно).

Медианные значения концентрации NT-proCNP у больных ХОБЛ без ЛГ в среднем составили 1,44 (1,09–1,68) пг/мл, у больных с умеренной ЛГ – 3,14 (2,4–5,48) пг/мл, а наибольшее содержание NT-proCNP – 5,14 (3,7–6,96) пг/мл наблюдалось в группе больных с тяжёлой ЛГ.

Предикторы госпитальной летальности у больных ХОБЛ с лёгочной гипертензией

Предикторная переменная	Коэффициент β	Стандартная ошибка	Статистика Вальда χ^2	p	Отношение рисков	95% ДИ
САГ, баллы	0,30	0,06	22,60	0,001	1,36	1,2–1,5
Vog, баллы	1,31	0,32	16,38	0,001	3,69	1,9–0,1
частота обострений / год	1,47	0,24	16,56	0,001	4,37	2,1–8,9
СДЛА, мм рт. ст.	0,04	0,01	6,71	0,009	1,34	1,0–1,1
СРБ, мг/л	0,16	0,024	43,48	0,001	1,18	1,1–1,2
Фибриноген, г/л	0,22	0,09	6,78	0,009	1,25	1,1–1,5
NT-proCNP, пг/мл	1,24	0,32	6,9	0,001	1,32	1,2–2,6
NT-proBNP, пг/мл	1,28	0,31	15,18	0,001	1,6	1,7–6,9

Показана статистически значимая корреляционная взаимосвязь между концентрацией NT-proCNP и уровнем СДЛА ($r = +0,53, p = 0,03$), концентрацией СРБ ($r = +0,50, p = 0,02$), размером ПП ($r = +0,38, p = 0,02$), толщиной передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ) ($r = +0,35, p = 0,04$), конечно-диастолическим размером правого желудочка (КДРПЖ) ($r = +0,39, p = 0,05$), SpO_2 ($r = -0,45, p = 0,05$).

Установлены также статистически высокосignимые межгрупповые различия концентраций другого натрийуретического пептида – NT-proBNP у больных ХОБЛ без повышения систолического давления в лёгочной артерии, с умеренной и тяжёлой ЛГ ($p_{1,2} = 0,001, p_{2,3} = 0,001, p_{1,3} = 0,001$).

Так, концентрация NT-proBNP у больных без ЛГ составила 356,6 (267,2–429,4) пг/мл, у больных с умеренной ЛГ – 429,4 (345,0–625,0) пг/мл и у больных с тяжёлой ЛГ – 861,8(670,0–908,8) пг/мл, т.е. повышение концентрации данного пептида было прямо пропорционально повышению СДЛА (рис. 1).

Повышение концентрации NT-proBNP в крови больных ХОБЛ статистически значимо прямо коррелировало с уровнем СДЛА ($r = 0,67; p = 0,05$), СРБ ($r = 0,51, p = 0,04$), ТПСПЖ ($r = 0,51, p = 0,03$), размером ПП ($r = 0,42, p = 0,03$), КДРПЖ ($r = 0,38, p = 0,02$), ЧСС ($r = 0,29, p = 0,04$). Обратная корреляционная взаимосвязь выявлена между концентрацией NT-proBNP и SpO_2 ($r = -0,48, p = 0,05$), SpO_2 после физической нагрузки (Т6МХ) ($r = -0,46, p = 0,04$) и результатом Т6МХ ($r = -0,37, p = 0,04$).

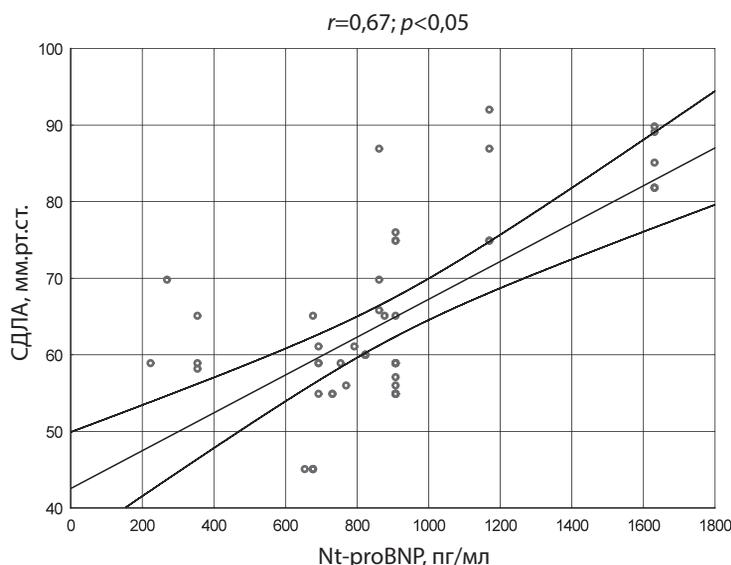


Рис. 1. Корреляционная взаимосвязь систолического давления в лёгочной артерии и концентрации NT-proBNP у больных ХОБЛ.

Анализ ROC-кривых для NT-proCNP и NT-proBNP выявил высокую диагностическую значимость их определения для прогнозирования ЛГ у больных ХОБЛ.

Для прогнозирования умеренной ЛГ у больных ХОБЛ AUC ROC для NT-proCNP составила 0,928 ($p < 0,05$; 95%, ДИ 0,856–0,977), для NT-proBNP – 0,808 ($p < 0,05$; 95%, ДИ 0,738–0,877, рис. 2, а); пороговыми стали значения NT-proCNP $> 2,16$ (чувствительность 86%, специфичность 97%), NT-proBNP $> 404,00$ пг/мл (чувствительность 78%, специфичность 76%).

Для прогнозирования тяжёлой ЛГ у больных ХОБЛ AUC ROC для NT-proCNP составила 0,932 ($p < 0,05$; 95%, ДИ 0,886–0,977), для NT-proBNP – 0,996 ($p < 0,05$; 95% ДИ 0,988–1,000, рис. 2, б); пороговыми стали значения NT-proCNP $> 3,62$ (чувствительность 96%, специфичность 98%), NT-proBNP $> 631,5$ пг/мл (чувствительность 88%, специфичность 96%).

Регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что повышение концентрации NT-proCNP и NT-proBNP наряду с выраженностью одышки по оценочному тесту САГ, по шкале Vog, частоте обострений в год, содержанием СРБ и фибриногена являются независимыми предикторами госпитальной летальности больных ХОБЛ с ЛГ (см. таблицу).

Обсуждение. В настоящем исследовании изучались концентрации NT-proCNP и NT-proBNP у больных ХОБЛ, их диагностическая ценность для прогнозирования развития и степени тяжести ЛГ у этой категории больных.

Патогенез сосудистых нарушений, связанных с ХОБЛ, до конца не изучен, но предполагается, что имеет значение совокупное воздействие гипоксии [10], нарушения лёгочной функции с формированием воздушных ловушек [11], токсического влияния курения [12], сосудистого воспаления [13], дисфункции эндотелия [14] и неоангиогенеза [11]. Эндотелиальные клетки лёгочных сосудов обладают паракринной, метаболической активностью, способны выделять вазоактивные соединения, действующие на тонус сосудов и вызывающие гипоксическую вазоконстрикцию.

Содержание CNP изучалось при хронической почечной недостаточности, при сепсисе [12], в человеческой неоинтимальной ГМК после ангиопластики [15], при атеросклеротическом стенозе аортального клапана [16], при хронической сердечной недостаточности, при диабетической кардиомиопатии в генетической мышиной модели заболевания [17]. На животных моделях показано, что воспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, TNF α , и эндотоксины вызывают высвобождение CNP из эндотелиальных клеток [6].

В исследовании R. Cargill и соавт. [18] показано значительное (в 3,2 раза) повышение плазменного уровня CNP у больных с лёгочным сердцем по сравнению с пациентами с хронической сердечной недостаточностью. Авторы предположили, что причиной повреждения эндотелия, при котором CNP может просачиваться в плазму в большем количестве, является хроническая артериальная гипоксемия.

В настоящем исследовании показано, что концентрации NT-proCNP повышаются по мере увеличения степени ЛГ. У больных ХОБЛ с тяжёлой ЛГ выявлено повышение плазменного уровня NT-proCNP в 1,3 и 3,7 раза по сравнению с группами больных ХОБЛ с умеренной ЛГ и без ЛГ, соответственно.

Анализ ROC-кривой в настоящем исследовании показал высокую диагностическую значимость определения NT-proCNP у больных ХОБЛ для прогнозирования

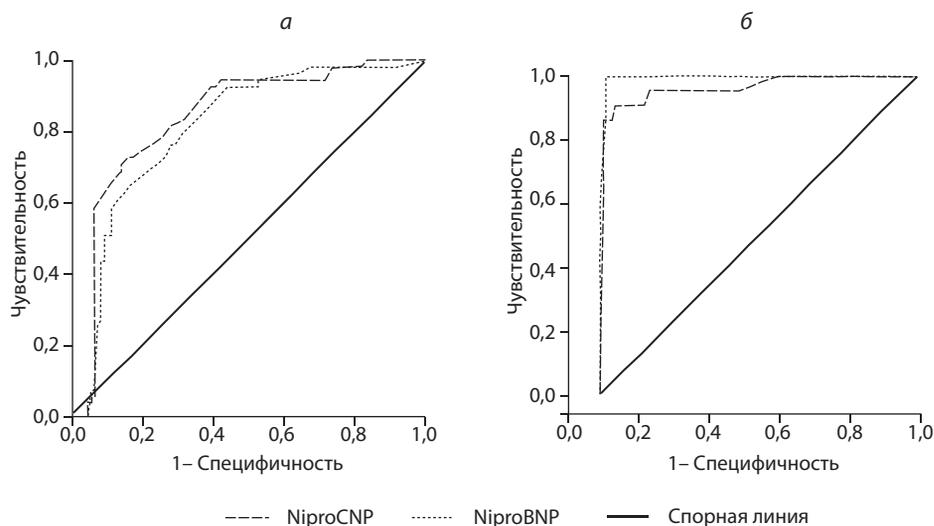


Рис. 2. ROC-кривые определения NT-proCNP и NT-proBNP для прогнозирования степени тяжести ЛГ у больных ХОБЛ.

а – умеренная ЛГ, б – тяжёлая ЛГ.

развития и тяжести ЛГ. В других исследованиях для прогнозирования ЛГ у больных ХОБЛ показана диагностическая и прогностическая ценность BNP [19]. Установлены значимые корреляционные взаимосвязи концентрации NT-proCNP с уровнем СДЛА, концентрацией С-реактивного белка, гипоксемией.

Хорошо известно, что определение концентрации BNP и NT-proBNP является необходимым для диагностики пациентов с подозрением на сердечную недостаточность [20]. В то же время известно, что уровень BNP в плазме крови повышен и у пациентов с вторичной ЛГ и хроническими заболеваниями лёгких с перегрузкой ПЖ [21]. Значимое увеличение (в несколько раз) концентрации циркулирующих в крови ANP и BNP у больных с лёгочным сердцем наблюдается даже при отсутствии нарушенной функции левого желудочка [22]. Предположительно, их высвобождение стимулирует увеличение размеров или гиперактивности правого предсердия в ответ на повышение постнагрузки ПЖ. Кроме того, BNP является преобладающим из натрийуретических пептидов, который модулирует реакции лёгочных сосудов к гипоксии [23].

S. Chi и соавт. [20] продемонстрировали существенное увеличение содержания NT-proBNP при тяжёлой ХОБЛ, прогрессировании хронической дыхательной недостаточности и наличии ЛГ у больных со стабильной ХОБЛ [24]. Хроническая гипоксия, вызванная прогрессированием ХОБЛ, может привести к сужению лёгочных артериол, увеличению систолического давления в лёгочной артерии и повышению уровня NT-proBNP.

В проведённом нами исследовании определение концентраций NT-proBNP у больных ХОБЛ показало наибольшую концентрацию NT-proBNP у больных с тяжёлой ЛГ, т.е. повышение концентрации данного пептида было прямо пропорционально повышению СДЛА. Кроме того, повышение концентрации NT-proBNP в крови больных ХОБЛ значимо коррелировало с уровнем СРБ, размерами ПП и ПЖ. Умеренная обратная корреляционная взаимосвязь концентрации NT-proBNP была выявлена с гипоксемией (SpO_2) и результатом Т6МХ.

ROC-анализ для NT-proBNP показал высокую диагностическую значимость определения концентрации этого пептида для прогнозирования развития и тяжести ЛГ у больных ХОБЛ.

Регрессионный анализ Кокса показал, что повышенные уровни NT-proCNP и NT-proBNP у больных ХОБЛ с ЛГ являются предикторами госпитальной летальности. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведённых исследований [25].

Таким образом, у больных ХОБЛ выявлено коррелирующее со степенью тяжести ЛГ повышенные концентрации NT-proCNP и NT-proBNP в крови, что позволяет рассматривать эти маркеры как чувствительные и специфичные тесты для прогнозирования ЛГ при ХОБЛ. Повышение уровня исследуемых пептидов является предиктором летальности больных ХОБЛ с ЛГ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-2, 5-19, 20-25 см. REFERENCES)

3. Авдеев С.Н. *Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями легких. Легочная гипертензия.* Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., ред. М.: Практика; 2015.
4. Попова, К.А. Значение натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности и других заболеваний. *Пульмонология.* 2006; 4:106–11.
19. Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Хроническая obstructивная болезнь легких и легочная гипертензия: мозговой натрийуретический пептид как маркер легочной гипертензии. *Пульмонология.* 2013; 3: 31–5.

REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2016. <http://goldcopd.org>
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD.* 2014; 9 (12): 963–74.
3. Avdeev S. N. *Pulmonary hypertension associated with lung diseases [Lyogochhnaya gipertenziya]*. Chasova I. E., Martynyuk T. V., eds. *Pulmonary hypertension.* Moscow: Praktika; 2015. (in Russian)
4. Popova K.A. The importance of natriuretic peptides in the diagnosis of heart failure and other diseases. *Pulmonologiya.* 2006; 4: 106-11. (in Russian)
5. Scotland R.S. C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease. *Pharmacol. Ther.* 2005;105:85-93.
6. Suga S., Itoh H., Komatsu Y. et al. Cytokine-induced C-type natriuretic peptide (CNP) secretion from vascular endothelial cells—evidence for CNP as a novel autocrine/paracrine regulator from endothelial cells. *Endokrinologiya.* 1993;133: 3038-41.
7. Sellitti D.F. Regulation of C-type natriuretic peptide expression. *Peptides.* 2011; 32: 1964–71.
8. Yoshimura M., Yasue H., Okumura K. et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1993; 87: 464–9.
9. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (1): 67–119.
10. Burrows B. Arterial oxygenation and pulmonary hemodynamics in patients with chronic airways obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1974; 110: 64–70.

11. Santos S., Peinado V.I., Ramirez J. et al. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smokers and patients with mild COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 632–8.
12. Hales C.A. The site and mechanism of oxygen sensing for the pulmonary vessel. *Chest.* 1985; 88 (suppl.): 235S–40.
13. Domínguez-Fandos D., Peinado V.I., Puig-Pey R. et al. Pulmonary inflammatory reaction and structural changes induced by cigarette smoke exposure in the guinea pig. *COPD.* 2012; 9: 473–84.
14. Peinado V.I., Barbera J.A., Ramirez J. et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with COPD. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: L 908–13.
15. Naruko T., Itoh A., Haze K. et al. C-type natriuretic peptide and natriuretic peptide receptors are expressed by smooth muscle cells in the neointima after percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis.* 2005; 181:241–50.
16. Peltonen T.O., Taskinen P., Soini Y. et al. Distinct downregulation of C-type natriuretic peptide system in human aortic valve stenosis. *Circulation.* 2007; 116: 1283–9.
17. Christoffersen C., Bartels E.D., Nielsen L.B. Heart specific up-regulation of genes for B-type and C-type natriuretic peptide receptors in diabetic mice. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36: 69–75.
18. Cargill R.I., Barr Craig S., Coutie Wendy J. et al. C-type natriuretic peptide levels in cor pulmonale and in congestive heart failure. *Thorax.* 1994; 49: 1247–9.
19. Neklyudova G. V., Avdeev S. N., Baymakhanova G. E. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: brain natriuretic peptide as a marker of pulmonary hypertension. *Pulmonologiya.* 2013; 3: 31–5. (in Russian)
20. Stolz D., Breidhardt T., Christ-Crain M. et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2008; 133(5): 1088–94.
21. Leuchte H.H., Baumgartner R.A., Nounou M.E. et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am. J. Respir.* 2006; 173: 744–50.
22. Lang C.C., Coutie W.J., Struther A.D. et al. Elevated levels of brain natriuretic peptide in acute hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Sci. (Lond).* 1992; 83 (5): 529–33.
23. Aronson D., Burger A. Diabetes and the occurrence of ventricular arrhythmic events in patients with severe left ventricular dysfunction. *Diabetologia* 2002; 45:1440–5.
24. Chi S.Y., Kim E.Y., Ban H.J. et al. Plasma N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide: A Prognostic Marker in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung.* 2012; 190: 271–6.
25. Moreno A., Monton C., Belmonte Y. et al. Causes of death and risk factors for mortality in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronconeumol.* 2009; 45 (4): 181–6.

Поступила 07.02.18

Принята к печати 14.02.18

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.12-008.331.1-018.7-002-074

Чукаева И.И., Спирыкина Я.Г., Орлова Н.В., Глибко К.В., Орлов Д.А.

ОЦЕНКА МАРКЁРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, 117997, Москва, Россия

Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии в основном реализуется через нарушение функции эндотелия. В настоящем исследовании изучены маркёры воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией до и после достижения целевого уровня артериального давления (АД). Проведено клиничко-лабораторное обследование 44 пациентов (17 мужчин, 27 женщин; средний возраст пациентов 58,59±10,57 года) с гипертонической болезнью II стадии, 2–3-й степени, высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, не достигших целевого уровня АД на фоне предшествующей терапии. Всем пациентам назначалась стандартизированная терапия фиксированной комбинацией амлодипина/индапамид/периндоприла в индивидуально подобранной дозировке. Продолжительность наблюдения составила 6 мес. Измерялся уровень провоспалительного интерлейкина-6 (ИЛ-6), противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10), молекулы адгезии эндотелия типа I (sVCAM-1) и васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF). Все пациенты достигли целевого уровня АД к моменту окончания исследования (систолическое АД составило 125,1±6,9 мм рт.ст., диастолическое – 82,2±5 мм рт.ст., $p < 0,001$). Через 6 мес не отмечено достоверной динамики маркёров воспаления. Уровень sVCAM-1 как показатель эндотелиальной дисфункции на фоне достижения целевого уровня АД снизился (898,67±433,5 нг/мл против 1063,5±442,4 нг/мл на старте лечения; $p < 0,001$). Таким образом, молекула адгезии sVCAM-1 может служить маркёром дисфункции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией. Адекватная терапия артериальной гипертензии с достижением целевого уровня АД улучшает функцию эндотелия сосудов, достоверно снижая экспрессию sVCAM-1.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; дисфункция эндотелия; факторы воспаления.

Для цитирования: Чукаева И.И., Спирыкина Я.Г., Орлова Н.В., Глибко К.В., Орлов Д.А. Оценка маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией на фоне достижения целевых цифр артериального давления. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2018; 63 (6): 337–340. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-6-337-340>

Chukaeva I.I., Spiriyakina Ya.G., Orlova N.V., Glibko K.V., Orlov D.A.

EVALUATION OF INFLAMMATORY AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION'S BIOMARKERS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AT ACHIEVING THE TARGET BLOOD PRESSURE

Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russia

Для корреспонденции: Спирыкина Яна Геннадьевна, канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии лечебного факультета; e-mail: janezo@yandex.ru