

Окисленные липопротеиды низкой плотности как индикаторы развития сердечно-сосудистой патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0005

© Ирина Александровна Умнягина, Татьяна Владимировна Блинова, Лариса Анатольевна Страхова, Вячеслав Владимирович Трошин, Василий Дмитриевич Федотов

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора, Нижегородская область, Нижний Новгород

Для цитирования: Умнягина ИА, Блинова ТВ, Страхова ЛА, Трошин ВВ, Федотов ВД. Окисленные липопротеиды низкой плотности как индикаторы развития сердечно-сосудистой патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии. Атеросклероз и дислипидемии. 2019; 4(37):46-53. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.03.0005

Абстракт

Цель. Выявление и оценка циркулирующих в крови окисленных липопротеидов низкой плотности (ox-LDL) при хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии (ХОБЛ ПЭ), установление связи ox-LDL с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы. Больные ХОБЛ ПЭ были разделены на 2 группы: группа 1 (n = 73, 42 мужчины и 31 женщина) – больные ХОБЛ ПЭ с АГ, группа 2 (n = 35, 26 мужчин и 9 женщин) – больные ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС (стабильная стенокардия напряжения II или III функционального класса (ФК)). Группу 3 составили здоровые лица (n = 16). Количество ox-LDL в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи коммерческого набора реагентов MDA-oxLDL фирмы Biomedica gruppe (Австрия). Уровень высокочувствительного СРБ определяли методом ИФА с помощью набора реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Концентрацию холестерина (Chol), липопротеидов низкой плотности (LDL-Chol), липопротеидов высокой плотности (HDL-Chol) и триглицеридов (TG) определяли с помощью наборов реагентов фирмы Thermo Fisher Scientific Oy (Финляндия).

Результаты и заключение. Исследования показали, что при ХОБЛ ПЭ стабильного течения в крови у 80% больных обнаруживаются ox-LDL. С утяжелением коморбидной сердечно-сосудистой патологии количество ox-LDL в сыворотке возрастает, превышая у 50% больных максимальный уровень, наблюдаемый у больных ХОБЛ ПЭ без сердечно-сосудистой патологии и в сочетании с ГБ I степени. ox-LDL могут быть использованы в качестве критерия мониторинга развития сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ ПЭ. Не исключено, что их увеличение в сыворотке крови больных ХОБЛ ПЭ может служить признаком осложненного течения коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии, сердечно-сосудистая патология, окисленные липопротеиды низкой плотности.

Oxidized low-density lipoproteins as indicators of the development of chronic cardiovascular insufficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology

Irina Aleksandrovna Umnyagina, Tatyana Vladimirovna Blinova, Larisa Anatolyevna Strakhova, Vyacheslav Vladimirovich Troshin, Vasily Dmitrievich Fedotov

FBSI "Nizhny Novgorod research institute for hygiene and occupational pathology", Rospotrebnadzor, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Abstract

Aim. Detection and evaluation of oxidized low-density lipoproteins (ox-LDL) circulating in the blood in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease (occupational COPD), establishment of ox-LDL communication with concomitant cardiovascular pathology.

Materials and methods. The patients with occupational COPD were divided into two groups: group 1 (n=73, 42 men and 31 women) – patients with occupational COPD and AH, group 2 (n=35, 26 men and 9 women) – patients with occupational COPD, AH and CHD (stable effort angina of the 2nd and 3rd grade). The comparison group consisted of healthy individuals (n=16). The amount of ox-LDL in serum was determined by the method of solid phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using a commercial reagent kit "MDA-oxLDL" from the company "Biomedica Gruppe" (Austria). The level of highly sensitive CRP was determined by ELISA using a set of reagents from the "Vector-Best" company (Russia). The concentrations of cholesterol (Chol), low-density lipoproteins (LDL-Chol), high-density lipoproteins (HDL-Chol) and triglycerides (TG) were determined using reagent kits of "Thermo Fisher Scientific Oy" (Finland).

Results and conclusion. The research has shown that the ox-LDL in the blood is found in 80% of patients in stable occupational COPD. With complication of comorbid cardiovascular pathology, the quantity of ox-LDL in serum increases, exceeding the maximum level in 50% of the observed patients with occupational COPD without cardiovascular pathology and in combination with HT of the 1st degree. Ox-LDL can be used as a criterion for monitoring the development of cardiovascular pathology in occupational COPD. It is possible that their increase in the serum of patients with occupational COPD may be a sign of a complicated course of comorbid cardiovascular diseases.

Key words: occupational chronic obstructive pulmonary, cardiovascular pathology, oxidized low-density lipoproteins.

Введение

В последние годы большую практическую значимость приобретает проблема коморбидных заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых, наличием и течением которых зачастую определяется прогноз основного заболевания. Данная проблема является актуальной и для больных хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии (ХОБЛ ПЭ). При присоединении к ХОБЛ сопутствующих заболеваний, среди которых наиболее значимой и часто встречающейся является кардиоваскулярная патология, в 2–5 раз выше риск развития ишемической болезни сердца, сердечных аритмий, сердечной недостаточности, гипертонической болезни, заболеваний артерий [1, 2]. Снижение оксигенации при ХОБЛ, гиперкапния, дислипидемия, легочная гипертензия, окислительный стресс, воспаление, изменения физиологии дыхания,

респираторные препараты при лечении ХОБЛ могут приводить к нарушению функции сердечной мышцы – диастолической дисфункции, изменению в размерах предсердий, гипертрофии левого желудочка, повышению аритмогенности миокарда [3]. Гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, констатируемые у большей части больных ХОБЛ, утяжеляют развитие основного заболевания. Патогенетические механизмы, связывающие ХОБЛ ПЭ с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, изучены недостаточно. Между тем имеет значение как раннее выявление коморбидной сердечно-сосудистой патологии, так и прогнозирование ее течения с целью своевременного проведения профилактических и лечебных мероприятий, препятствующих развитию тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, улучшающих качество жизни при ХОБЛ ПЭ и сохраняющих трудоспособность работающего.

В этом направлении следует обратить внимание на биохимические маркеры, свидетельствующие о неблагоприятном течении кардиоваскулярной патологии при ХОБЛ. В последние годы внимание исследователей обращено на роль окисленных липопротеидов низкой плотности (ox-LDL) в развитии сердечно-сосудистой патологии. Исследования ряда авторов позволили предположить, что ox-LDL играет важную патогенетическую роль в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5]. Сформировалось мнение, что ox-LDL, в отличие от нативных LDL, могут накапливаться в макрофагах, проникать в интиму сосудов и способствовать образованию атеросклеротической бляшки. Данное положение было подтверждено в экспериментальных исследованиях на животных и *in vitro* [6, 7]. Имеются доказательства того, что ox-LDL обладают повышенной провоспалительной и проатерогенной активностью. Откладываясь в сосудистой стенке, они вызывают ее уплотнение, увеличивают жесткость сосудов и тем самым могут способствовать нарушению питания сердечной мышцы, развитию легочного сердца [8]. Если учесть, что системное воспаление является одним из патогенетических факторов неблагоприятного развития как ХОБЛ ПЭ, так и сердечно-сосудистой патологии, то нельзя исключить значимость ox-LDL для возникновения коморбидных кардиоваскулярных заболеваний при ХОБЛ ПЭ и для оценки ее течения. Все изложенное свидетельствует об актуальности углубленного исследования ox-LDL при легочной патологии с сопутствующими ей сердечно-сосудистыми заболеваниями и их осложнениями.

Цель настоящей работы – выявление и оценка циркулирующих в крови ox-LDL при хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии, установление связи ox-LDL с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы

Объектом исследования являлись стажированные работники литейного производства, работавшие в ОАО «ГАЗ» (г. Нижний Новгород), которые завершили работу во вредных условиях труда и наблюдались в ФБУН «Нижегородский НИИГП» Роспотребнадзора с ХОБЛ ПЭ ($n = 108$; 68 мужчин и 40 женщин). Средний возраст пациентов составлял $65,1 \pm 8,3$ лет. Стаж работы в контакте с кремнеземосодержащей пылью – $23,9 \pm 7,0$ лет. Длительность заболевания ХОБЛ ПЭ – $15,9 \pm 8,1$ лет.

Диагноз ХОБЛ был поставлен на основании общепринятых критериев, согласно рекомендациям Глобальной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – GOLD, 2017) [9]. Профессиональный характер заболевания был установлен согласно принципам, изложенным в Национальных рекомендациях по профессиональным заболеваниям

органов дыхания [10]. По тяжести ограничения воздушного потока больные были отнесены к умеренной и тяжелой степени (GOLD II, III). По комбинированной оценке тяжести симптомов и риска обострений заболевания обследованные были отнесены к группам В и D. Все больные находились в стабильной фазе заболевания. Артериальная гипертензия (АГ) I–II степени наблюдалась у большинства обследованных пациентов – 82,4% мужчин и 80,9% женщин, у 32,4% больных ХОБЛ была констатирована стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС). У больных ХОБЛ и АГ средние значения систолического АД достигали $158,4 \pm 5,4$ мм рт. ст., диастолического АД – $90,0 \pm 4,8$ мм рт. ст. У больных ХОБЛ с АГ и ИБС средние значения систолического АД достигали $140,4 \pm 2,4$ мм рт. ст., диастолического АД – $74,6 \pm 2,8$ мм рт. ст. ИБС определялась на основании данных анамнеза, указании диагноза в медицинской документации, типичных клинических проявлениях стенокардии, подтвержденной тестами с физической нагрузкой, суточным мониторингом по Холтеру.

Больные ХОБЛ ПЭ были разделены на 2 группы: группа 1 ($n = 73$, 42 мужчины и 31 женщина) – больные ХОБЛ ПЭ с АГ, группа 2 ($n = 35$, 26 мужчин и 9 женщин) – больные ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС (стабильная стенокардия напряжения II или III функционального класса (ФК)). В исследование не включались пациенты в фазе обострения ХОБЛ ПЭ, с острыми инфекционными и воспалительными заболеваниями, сахарным диабетом 2 типа, злокачественными новообразованиями. Были исключены больные после операции аортокоронарного шунтирования, перенесшие инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения.

В исследование были включены 16 человек, которые по роду своей деятельности не подвергались воздействию кремнеземосодержащей пыли. Данные субъекты по клинико-лабораторным и функциональным показателям были отнесены к здоровым лицам и составили группу сравнения. Все обследуемые данной группы были мужчины в возрасте $43,5 \pm 1,98$ года.

Все участники дали добровольное информированное согласие на обследование и опубликование полученных результатов. Проведенная работа не ущемляла права и не подвергала опасности благополучие обследованных лиц в соответствии с требованиями биомедицинской этики, предъявляемыми Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) и Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Всем пациентам с ХОБЛ ПЭ было проведено стандартное клиническое обследование.

Функция внешнего дыхания изучалась при помощи спирометра (Spirolab III OXY) с оценкой объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$, %_{должн}).

Количество ox-LDL в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного

анализа (ИФА) при помощи коммерческого набора реагентов MDA-oxLDL фирмы Biomedica Gruppe (Австрия). Дополнительно в сыворотке крови были исследованы следующие биохимические показатели: уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP) определяли методом ИФА с помощью набора реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия); концентрацию холестерина (Chol), липопротеидов низкой плотности (LDL-Chol), липопротеидов высокой плотности (HDL-Chol) и триглицеридов (TG) определяли с помощью наборов реагентов Thermo Fisher Scientific Oy (Финляндия) и анализатора биохимического Konelab 20 фирмы Thermo Fisher Scientific Oy (Финляндия).

Анализ повышения уровней Chol, LDL-Chol, HDL-Chol и TG у обследуемых лиц проводился с учетом степени риска развития сердечно-сосудистой патологии в соответствии с рекомендациями экспертов Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов / Европейского общества по лечению артериальной гипертензии (2018) [11].

Показатели оксидативного стресса (ОС) определяли с помощью набора реагентов PerOx (TOS/TOC) Kit фирмы Immundiagnostik (Германия). Уровень ОС оценивался количественно по наличию пероксидов в сыворотке крови и выражался в мкмоль/л перекиси, присутствующей в образце. Отбор проб крови у обследуемых осуществляли утром натощак путем венепункции локтевой вены в вакуумную пробирку. Сыворотку получали стандартным методом и хранили до исследования при минус 70–80 °С.

Все количественные данные представлены как медиана (Me) и межквартильное расстояние (25–75%) – Me (Lq–Uq). Достоверность различий полученных данных оценивали по непараметрическому критерию Манна – Уитни. При нормальном распределении признаков данные представлены

в виде средней и ошибки средней $M \pm m$, достоверность оценивали по критерию Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (уровень вероятности $> 95\%$). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatsoftInc, США).

Результаты и обсуждения

Характеристика обследуемых лиц представлена в табл. 1.

Как следует из представленных результатов, первые две группы больных незначительно различались по возрастной характеристике, стажу курения и стажу работы во вредных условиях труда. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду у больных ХОБЛ ПЭ с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, осложненной ИБС, был существенно снижен относительно больных без ИБС и здоровых лиц ($p_{1-2} = 0,02$; $p_{2-3} = 0,001$). Группу сравнения составили лица более молодого возраста с меньшим стажем работы относительно первых двух групп пациентов. Однако обращало на себя внимание значительное число курящих в данной группе с большим стажем курения – от 10 до 20 лет.

Уровень ox-LDL, частота их обнаружения, показатели липидограммы и частота их отклонений от рекомендуемых Российским кардиологическим обществом и Европейским обществом кардиологов в зависимости от степени риска развития сердечно-сосудистой патологии [11], уровни ОС и hsCRP представлены в таблицах 2 и 3.

Следует отметить, что во всех трех группах обследуемых лиц было выявлено наличие в сыворотке крови ox-LDL. При этом частота их обнаружения у больных ХОБЛ ПЭ обеих групп существенно не отличалась. Отличия были выявлены относительно группы здоровых лиц, среди которых ox-LDL

Таблица 1. Характеристика обследуемых лиц

Показатель	Группы обследуемых		
	Группа 1 Больные ХОБЛ ПЭ с АГ, (n=73)	Группа 2 Больные ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС, (n=35)	Группа 3 Здоровые лица, (n=16)
Возраст (лет)	59,0 (55,0–64,0)	62,5 (58,0–71,5)	43,8 (35,0–54,0)
Число курящих (%)	21 (28,8%)	8 (23,5%)	14 (87,5%)
Стаж работы (лет)	23,0 ± 7,2	21,0 ± 5,5	13,2 ± 2,4
ОФВ ₁ (% от должного)	61,0 (50,5–69,0)	43,0 (28,0–55,0)	82,0 (75,8–100,9)

Примечание: данные представлены как медиана и квартили Me (Lq–Uq), средняя и ошибка средней $M \pm m$, абсолютное число обследуемых (% от общего числа).

Группа 1 ХОБЛ ПЭ с АГ – больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии с АГ; Группа 2 ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС – больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии с АГ и стабильной ИБС;

ОФВ₁ (% от должного) – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Таблица 2. Показатели ox-LDL, липидного обмена, hsCRP и ОС у обследуемых лиц

Показатель	Группы обследуемых			p
	Группа 1 Больные ХОБЛ ПЭ с АГ, (n=73)	Группа 2 Больные ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС, (n=35)	Группа 3 Здоровые лица, (n=16)	
ox-LDL, мкг/мл	0,63 (0,31–1,17)	3,06 (1,23–7,8)	0,98 (0,70–1,09)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,15$ $p_{2-3} = 0,001$
Chol, ммоль/л ($\leq 5,5$)	5,60 (5,20–6,20)	5,05 (4,60–6,00)	4,10 (3,35–4,70)	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,02$
LDL-Chol, ммоль/мл ($\leq 3,5$)	3,40 (2,84–3,90)	2,92 (2,42–3,72)	3,30 (2,95–3,75)	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{1-3} = 0,30$ $p_{2-3} = 0,005$
HDL-Chol, ммоль/мл ($\geq 1,0$)	1,19 (0,93–1,45)	1,09 (0,87–1,50)	1,30 (1,10–1,63)	$p_{1-2} = 0,30$ $p_{1-3} = 0,20$ $p_{2-3} = 0,50$
TG, ммоль/мл ($\leq 1,7$)	1,50 (1,10–2,02)	1,38 (1,07 – 1,66)	1,05 (0,80–1,70)	$p_{1-2} = 0,05$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0005$
hsCRP (до 8,0 мг/мл)	8,60 (4,80–18,00)	14,1 (6,80–19,80)	3,60 (1,51–5,26)	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,0004$
ОС ($< 180,0$ ммоль/л)	523,9 (340,0–723,9)	423,0 (207,6–909,1)	214,0 (144,0–401,0)	$p_{1-2} = 0,06$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,02$

Примечание: данные представлены как медиана и квартили Me (Lq–Uq).

Группа 1 ХОБЛ ПЭ с АГ – больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии с АГ;

Группа 2 ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС – больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии с АГ и ИБС;

ox-LDL – окисленные липопротеиды низкой плотности; Chol – холестерол;

LDL-Chol – липопротеиды низкой плотности; HDL-Chol – липопротеиды высокой плотности; TG – триглицериды;

hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок;

ОС – окислительный стресс.

p_{1-2} – достоверность различий между показателями 1-й и 2-й групп обследуемых;

p_{1-3} – достоверность различий между показателями 1-й и 3-й групп обследуемых;

p_{2-3} – достоверность различий между показателями 2-й и 3-й групп обследуемых.

Таблица 3. Частота выявления ox-LDL и отклонений показателей липидограммы от рекомендуемых величин у обследуемых лиц, (%)

Показатель	Группы обследуемых		
	Группа 1 Больные ХОБЛ ПЭ с АГ, (n=73)	Группа 2 Больные ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС, (n=35)	Группа 3 Здоровые лица, (n=16)
ox-LDL	77,4	82,8	30,0
Chol	87,2	73,3	22,7
LDL-Chol	85,7	79,1	22,7
HDL-Chol	30,2	48,0	27,2
TG	39,9	19,2	9,0

Примечание: данные представлены как % от общего числа.

Группа 1 ХОБЛ ПЭ с АГ – больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии с АГ;

Группа 2 ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС – больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии с АГ и ИБС;

ox-LDL – окисленные липопротеиды низкой плотности; Chol – холестерол;

LDL-Chol – липопротеиды низкой плотности; HDL-Chol – липопротеиды высокой плотности; TG – триглицериды.

Таблица 4. Частота выявления различных концентраций ox-LDL у обследуемых лиц (%)

Интервалы концентраций ox-LDL (мкг/мл)	Группы обследуемых		
	Группа 1 Больные ХОБЛ ПЭ с АГ, (n=73)	Группа 2 Больные ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС, (n=35)	Группа 3 Здоровые лица, (n=16)
	Частота выявления ox-LDL (%)		
0,06–0,31	21,1	14,3	19,1
0,32–0,64	18,3	8,6	32,9
0,65–1,17	19,7	8,6	35,5
1,18–3,26	40,8	17,1	12,5
Более 3,26	0	51,4	0

Примечание: данные представлены как % от общего числа.

Группа 1 ХОБЛ ПЭ с АГ – больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии с АГ; Группа 2 ХОБЛ ПЭ с АГ и ИБС – больные хронической обструктивной болезнью легких профессиональной этиологии с АГ и ИБС;

ox-LDL – окисленные липопротеиды низкой плотности.

выявлялись только у 30% обследуемых. Более существенные различия были выявлены в количественном содержании ox-LDL. У больных ХОБЛ ПЭ без ИБС концентрация ox-LDL в сыворотке составляла 0,63 (0,31–1,17) мкг/мл. У больных ХОБЛ ПЭ с ИБС концентрация ox-LDL в сыворотке составила 3,06 (1,23–7,8) мкг/мл, что в 2,6–3,0 раза превышало их концентрацию в сыворотке первой группы пациентов ($p = 0,002$). В группе практически здоровых лиц концентрация ox-LDL достоверно не отличалась от больных 1-й группы ($p = 0,15$).

В табл. 4 показана частота выявления различных концентраций ox-LDL у обследуемых лиц. За основу распределения концентраций ox-LDL были взяты интервалы концентраций, соответствующие четырем квартилям показателей ox-LDL в группе больных ХОБЛ ПЭ без ИБС.

Как следует из результатов, представленных в табл. 4, при ХОБЛ ПЭ с сопутствующей ИБС у половины больных уровень ox-LDL был высоким, превышающим максимальный уровень ox-LDL при ХОБЛ ПЭ без ИБС, то есть более 3,26 мкг/мл. В группе здоровых лиц такой высокой концентрации ox-LDL выявлено не было.

Анализ липидограмм показал, что в обеих группах больных ХОБЛ ПЭ, независимо от наличия ИБС, наблюдалось превышение рекомендуемых уровней Chol, LDL-Chol, TG и снижение концентрации HDL-Chol. Различия касались количественных показателей Chol, LDL-Chol и TG, которые в группе больных ХОБЛ ПЭ с сопутствующей ИБС были ниже относительно данных показателей в 1-й группе пациентов ($p_{1-2 \text{ Chol}} = 0,018$; $p_{1-2 \text{ LDL-Chol}} = 0,002$; $p_{1-2 \text{ TG}} = 0,05$). При этом доля лиц с превышением данных показателей у пациентов 2-й группы была меньше относительно 1-й группы – на 14,0% для Chol, на 6,0% для LDL-Chol и на 20,0% для TG. Не было выявлено различий в концентрации HDL-Chol между группами 1 и 2. В группе здоровых лиц

отклонение уровней показателей липидного обмена от рекомендуемого наблюдалось у 22,7% для Chol и LDL-Chol, и у 27,2% лиц для HDL-Chol, а для TG – только у 9%.

Уровень hsCRP в группе больных ХОБЛ ПЭ с ИБС превышал таковой в группах больных ХОБЛ ПЭ без ИБС и здоровых лиц ($p_{1-2} = 0,04$; $p_{1-3} = 0,0001$). Оксидативный стресс в обеих группах больных ХОБЛ ПЭ был высоким, различий в показателях оксидативного стресса не было выявлено ($p = 0,06$). Количество пероксидов в сыворотке крови больных в 2,1–2,4 раза превышало его количество у здоровых лиц.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что при ХОБЛ ПЭ стабильного течения в крови у 80% больных обнаруживаются ox-LDL. С утяжелением коморбидной сердечно-сосудистой патологии, приводящей к ИБС, количество ox-LDL в сыворотке возрастает, превышая у половины больных максимальный уровень, наблюдаемый при ХОБЛ ПЭ с неосложненной сердечно-сосудистой патологией. Обращает на себя внимание более низкий уровень Chol и LDL-Chol у больных ХОБЛ ПЭ с ИБС. Данный феномен требует последующих наблюдений. Возможно, что он непосредственно связан с процессом окисления нативных LDL-Chol. Можно предположить, что окисление нативных LDL-Chol у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС происходит более интенсивно, о чем свидетельствует факт присутствия в сыворотке циркулирующих ox-LDL в достаточно высокой концентрации. Очевидно, что в процесс окисления вовлекается и Chol, образуя окисленные формы и способствуя снижению нативного Chol. Следует отметить, что и количество пероксидов в сыворотке больных обеих групп было достаточно высоким, что свидетельствует о высоком уровне оксидативного стресса. Не исключено, что наличие в циркуляции избыточного количества свободных радикалов,

в частности малонового диальдегида, перекисей как источников высокоактивных радикалов, может привести к окислению LDL-Chol и Chol непосредственно в крови, тем самым нативные Chol и LDL-Chol могут замещаться окисленными формами, что способствует уменьшению первых и увеличению последних. Кроме того, свободные радикалы могут приводить к модификации рецепторов нативных LDL-Chol, нарушению процесса их усвоения тканями, а следовательно, сделать мишенями для окисления. Воспалительный процесс и нарушение легочной вентиляции, более выраженные у больных ХОБЛ ПЭ с ИБС, могут дополнительно способствовать окислению LDL-Chol до ox-LDL. Следует отметить, что ox-LDL, проникая в интиму сосудов, увеличивают жесткость сосуда и способствуют развитию атеросклеротических процессов. Данный процесс еще более усиливается липопротеидами низкой плотности, модифицированными в интиму в результате агрегации, гликирования, фрагментации. Модифицированные любым способом липопротеиды низкой плотности стимулируют синтез молекул адгезии, хемокинов, факторов роста и запускают тем самым иммунновоспалительные процессы в сосудистой стенке, способствуют развитию атеросклероза и утяжелению сердечно-сосудистой патологии [4]. Это, в свою очередь, способствует

необратимому характеру течения ХОБЛ ПЭ и затрудняет лечение данной профессиональной патологии. На основании полученных результатов циркулирующие ox-LDL могут быть рекомендованы в качестве дополнительного биомаркера развития атеросклероза и одного из критериев мониторинга развития ИБС при ХОБЛ ПЭ. Не исключено, что их увеличение в сыворотке крови больных ХОБЛ ПЭ может служить признаком осложненного течения коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Полученные результаты и сделанные выводы носят предварительный характер. Исследования в направлении изучения причинно-следственных отношений между эффектами циркулирующих окисленных липопротеидов низкой плотности и ХОБЛ ПЭ с сопутствующей кардиоваскулярной патологией, ее течением и прогнозом должны быть продолжены.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы

1. Gao S, Zhao D, Wang M, Zhao F, Han X, Qi Y, Liu J. Association Between Circulating Oxidized LDL and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Observational Studies. *Can J Cardiol*. 2017 Dec;33(12):1624–32.
2. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015 Aug;3(8):631–9.
3. MacLay JD, MacNee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms. *Chest*. 2013 Mar;143(3):798–807.
4. Seregienko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. Atherosclerosis and dyslipidemia: contemporary aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. *ООО "PatiSS". 2017:142. Russian (Сергиенко ИВ, Анишелес АА, Кухарчук ВВ. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. ООО «ПатиСС». 2017:142).*
5. Shogenova MH, Zhetisheva RA, Karpov AM, Dotsenko YV, Masenko VP, Naumov VG. The role of oxidized low-density lipoproteins and antibodies against oxidized low-density lipoproteins in the immune and inflammatory process in atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and dyslipidemia*. 2015;2(19):17–21. *Russian (Шогенова МХ, Жетишьева РА, Карпов АМ, Доценко ЮВ, Масенко ВП, Наумов ВГ. Роль окисленных липопротеидов низкой плотности и антител к ним в иммунно-воспалительном процессе при атеросклерозе. Атеросклероз и дислипидемии. 2015;2(19):17–21).*
6. Le Master E, Huang RT, Zhang C, Bogachkov Y, Coles C, Shentu TP, Sheng Y, Fancher IS, Ng C, Christoforidis T, Subbaiah PV, Berdyshev E, Qain Z, Eddington DT, Lee J, Cho M, Fang Y, Minshall RD, Levitan I. Pro-atherogenic flow increases endothelial stiffness via enhanced CD36-mediated oxLDL uptake. *J. Arterioscler Thromb. Vasc Biol*. 2018 Jan;38(1):64–75.
7. Mizuno Y, Jacob RF, Mason RP. Inflammation and the development of atherosclerosis. *J. Atheroscler Thromb*. 2011;18(5):351–8.



8. Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, Bisogni V, Rossi GP, Calm LA. The Role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *J. Mediators of Inflammation*. 2013;2013:714653.
 9. GOLD 2017. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. www.goldcopd.org. Accessed June 10, 2018.
 10. Occupational respiratory diseases. National guidance. Ed. NF Izmerov, AG Chuchalina. M.: GEOTAR-Media, 2015:792. Russian (Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. Под ред. НФ Измерова, АГ Чучалина. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2015:792).
 11. Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology / European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension. Working group: Working group: Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV. Committee of experts: Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Drapkina OM, Kotovskaya YuV, Libis RA, Lopatin YuM, Nedoshivin AO, Ostroumova OD, Ratova LG, Tkacheva ON, Chazova IE, Chesnikova AI, Chumakova GA. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):131-42. Russian (Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии 2018 г. Рабочая группа: Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ. Комитет экспертов: Арутюнов ГП, Баранова ЕИ, Барбараш ОЛ, Виллевальде СВ, Галевич АС, Глезер МГ, Драпкина ОМ, Котовская ЮВ, Либис РА, Лопатин ЮМ, Недошивин АО, Остроумова ОД, Ратова ЛГ, Ткачева ОН, Чазова ИЕ, Чесникова АИ, Чумакова ГА. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):131-42).
-