

ФЕНОТИПЫ ДИСЛИПИДЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

В.В.Кнышова, Т.А.Гвозденко, М.В.Антонюк, Т.П.Новгородцева

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г

РЕЗЮМЕ

У пациентов с хронической бронхолегочной патологией (162 больных хроническим бронхитом в фазе ремиссии и 231 пациент с ХОБЛ спирометрического класса GOLD 1, GOLD 2 и GOLD 3 стабильного течения) изучены особенности состава липидов сыворотки крови, эритроцитов, процессов пероксидации, антирадикальной защиты с использованием системного подхода и анализа. Выявлено, что хронические заболевания бронхолегочной системы сопровождаются вариабельностью липидных нарушений от гиподислипидемии до гиперлипидемии умеренной и выраженной степени. В результате классификации с использованием кластерного анализа выделены три профиля дислипидемий, сопоставимые с нозологией, стадией, давностью заболевания, возрастом пациентов. Это позволяет рассматривать их как фенотипы дислипидемий дислипидемий. Первый фенотип проявляется изменениями на уровне клеточных липидов и характерен для пациентов с хроническим бронхитом молодого и среднего возраста. Второй фенотип дислипидемии проявляется комплексом биологических дефектов липидного обмена в виде умеренной гиперлипидемии, модификации мембранных фосфолипидов и характерен для пациентов с ХОБЛ 3-го спирометрического класса стабильного течения старшего возраста. Третий фенотип дислипидемии проявляется глубокими метаболическими дефектами липидной компоненты клеточной мембраны, выраженной гиперлипидемией и увеличением интенсивности процессов липопероксидации и характерен для пациентов с ХОБЛ 1-го и 2-го спирометрического класса стабильного течения среднего возраста. Высокая значимость липидов в развитии дыхательной дисфункции и системного воспаления определяют необходимость метаболической коррекции, а выделение фенотипов дислипидемий позволяет разработать персонализированные подходы к восстановительному лечению больных хроническими заболеваниями бронхолегочной системы.

Ключевые слова: заболевания бронхолегочной системы, дислипидемия, фенотип.

SUMMARY

DYSLIPIDEMIA PHENOTYPES AMONG PATIENTS WITH CHRONIC DISEASES OF BRONCHOPULMONARY SYSTEM

V.V.Knyshova, T.A.Gvozdhenko, M.V.Antonyuk, T.P.Novgorodtseva

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

Content characteristics of lipids in the blood serum, erythrocytes, processes of peroxidation and antiradical protection were studied applying the systematic approach and analysis among patients with chronic bronchopulmonary pathology (162 people with chronic bronchitis in remission and 231 people with COPD of spirometry class GOLD 1, GOLD 2 and GOLD 3 of a stable course). It was found out that chronic diseases of the bronchopulmonary system are concomitant with different lipid disorders from hypolipidemia to hyperlipidemia of a moderate and apparent grade. After classification with the help of cluster analysis, three types of dyslipidemia were revealed; they depend on nosology, the stage, the period of the disease and the age of patients. These allow to consider them as phenotypes of dyslipidemia. The first phenotype of dyslipidemia is revealed through the changes of cell lipid level and is typical for young and middle-aged patients with chronic bronchitis. The second phenotype appears as a complex of biological defects of lipid metabolism in the form of moderate hyperlipidemia, modification of membrane phospholipids and is typical for old patients with stable COPD of the 3rd spirometry class. The third phenotype of dyslipidemia is revealed through severe metabolism disorder of the lipid component in the cell membrane, apparent hyperlipidemia and a more intensive processes of lipid peroxidation. It is typical for middle-aged patients with stable COPD of 1st and 2nd spirometry classes. High importance of lipids in the development of respiratory failure and inflammation of the organism result in the necessity of metabolic correction, and classifying of dyslipidemia phenotypes allows to find individual ways for the rehabilitation of patients with chronic diseases of the bronchopulmonary system.

Key words: bronchopulmonary diseases, dyslipidemia, phenotype.

Хронические заболевания бронхолегочной системы, к которым относятся хронический бронхит (ХБ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являются наиболее распространенными болезнями в структуре общей заболеваемости. В различных странах мира частота встречаемости ХБ варьирует в среднем от 10 до 47%, а ХОБЛ страдают от 4 до 15% взрослого населения [3]. Заболевания бронхолегочной

системы представляют значительную медико-социальную проблему, занимая лидирующее место по количеству дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и смерти [6, 8, 10]. Несмотря на успехи, достигнутые в изучении механизмов развития бронхолегочной патологии, вопросы патогенеза ХБ и ХОБЛ остаются в центре внимания.

Исследование нарушений липидного обмена при бронхолегочной патологии представляет интерес в связи с важной ролью липидов в реализации функций органов дыхания. В физиологических условиях липиды обеспечивают текучесть и транспортную активность мембран, фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов и их чувствительность к действию повреждающих факторов. Фосфолипиды выполняют роль поверхностно-активного фактора, регулятора соотношения вентиляции, перфузии и секреции сурфактанта [9, 15]. По данным клинических исследований, нарушение липидного обмена у пациентов с ХОБЛ в возрасте старше 40 лет определяется в 34% случаев, у больных ХБ в возрасте старше 20 лет – в 73% случаев [5, 16]. Развитие дислипидемии тесно связано с интенсивностью процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты, играющих ключевую роль в патогенезе заболеваний бронхолегочной системы [12, 20]. Проявляясь мембранодеструктивными процессами с высвобождением производных липидов – потенциальных химических медиаторов воспаления (простагландины, лейкотриены), нарушение липидного обмена при патологии бронхолегочной системы приводит к развитию местного воспаления через инфильтрацию лейкоцитами бронхиальной и паренхиматозной тканей, гиперсекреции слизи, обструкции воздушных путей, формированию пневмосклероза [7, 9, 12]. С другой стороны, нарушение липидного обмена создает условия для развития системной воспалительной реакции и формирования сопутствующей патологии [17]. Поэтому своевременная коррекция дислипидемии у пациентов с бронхолегочной патологией имеет большое значение в предупреждении прогрессирования основного заболевания и формирования сочетанной патологии.

В последние годы большое внимание уделяется разработке персонализированных подходов к лечению пациентов. В их основе лежит определение индивидуального иммунометаболического профиля. Для определения персонализированных подходов к лечению пациентов с ХБ и ХОБЛ целесообразно выделить наиболее часто встречающихся у них липидных профилей, что может явиться основой определения фенотипов дислипидемий у этой категории пациентов. В настоящее время в клинико-лабораторной практике используется классификация, основанная на особенностях электрофоретической подвижности или удельной плотности липопротеидов – классификация D.Fredrikson и соавт. (1967), пересмотренная ВОЗ (1970). Однако эта классификация не охватывает все возможные варианты липидных нарушений, которых в медицинской практике встречается гораздо больше.

Вышеизложенное явилось основанием для прове-

дения исследований с целью изучения особенностей состава липидов сыворотки крови, эритроцитов, процессов пероксидации, антирадикальной защиты и установления фенотипов нарушений липидного обмена у пациентов с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы.

Материалы и методы исследования

В исследовании поперечного среза на условиях добровольного информированного согласия участвовало 393 человека (145 мужчин и 248 женщин). Из них 162 больных ХБ в фазе ремиссии и 231 пациент с ХОБЛ спирометрического класса GOLD 1, GOLD 2 и GOLD 3 стабильного течения (GOLD, 2011). Среди обследованных лица в возрасте 20-39 лет составили 21,4 %, от 40 до 59 лет – 41,7%, старше 60 лет – 36,9%. По данным анамнеза у 94 пациентов длительность заболевания составила более 10 лет, у 167 больных – 5-10 лет, у 132 участников исследования – до 5 лет. На обострение патологического процесса 3 раза в год указывали 57 пациентов с ХОБЛ, 2 раза в год – 58 больных ХБ и 67 пациентов с ХОБЛ, в остальных случаях больные отмечали обострения 1 раз в год и реже. В контрольную группу вошли 30 здоровых добровольцев (средний возраст 44,2±8,2 года), не курящих и никогда не куривших. Критериями исключения пациентов из исследования являлось наличие профессиональных заболеваний бронхолегочной системы, острых патологических состояний, обострений хронических болезней, сопутствующей ИБС, атеросклероза периферических артерий, сахарного диабета, хронической почечной недостаточности, заболеваний щитовидной железы, бронхиальной астмы.

Заболевания бронхолегочной системы диагностировали на основании данных анамнеза, объективного осмотра, пикфлоуметрии, спирографии с выполнением бронхолитического теста (Fukuda, Япония), рентгенологического и лабораторного исследования. Активность воспалительного процесса оценивали по состоянию клеточного ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$), гуморального (IgA, IgM, IgG, IgE) звена иммунитета. Для определения неспецифической резистентности организма исследовали функциональные возможности нейтрофилов: фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарное число (ФЧ) по методу Д.Н.Маянского и соавт. [11]. Изучение метаболической активности нейтрофилов проводили с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ), резерва теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТР) по методу Park в модификации Е.В.Шмелёва [14]. В соответствии с рекомендациями Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ, диагноз выставляли при $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,70$ [3].

Для оценки состояния липидного обмена у пациентов в сыворотке крови определяли уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), апо-липопротеина А, апо-липопротеина В, рассчитывали значение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС

ЛПОНП) по формуле Фридвальда и индекс атерогенности. Диагностику дислипидемии проводили в соответствии с Российскими рекомендациями V пересмотра (2012) [4]. У 156 пациентов проводили анализ состава фосфолипидов (ФЛ) и жирных кислот (ЖК) эритроцитов. Экстракцию липидов из эритроцитов производили методом E.G.Bligh, W.J.Dyer [16]. Метилловые эфиры ЖК получали по методу J.P.Carreau, J.P.Dubacq [18], анализировали на газо-жидкостном хроматографе Shimadzu GC-17A (Япония). Метилловые эфиры ЖК идентифицировали по времени удерживания, с использованием стандартов и по значениям углеродных чисел [19]. Результаты выражали в относительных процентах от общей суммы ЖК. Определяли содержание малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах, интегральный показатель антиоксидантной активности плазмы крови (АОА).

База данных, структурированная в формате ACCESS, содержала данные анамнеза, сведения об особенностях течения заболевания, результаты клинико-лабораторного, биохимического, функционального обследования. Для анализа полученных данных использовали прикладную программу Statistika 6.1. Применяли методы многомерной статистики (факторный, кластерный анализ), t-критерий Стьюдента для оценки результатов после проверки нормальности распределения с помощью коэффициента Колмогорова-Смирнова.

Результаты исследования и их обсуждение

Для изучения клинико-метаболических взаимосвязей и выявления особенностей липидных нарушений у пациентов с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы и дислипидемией использовалось системно-информационное моделирование, включающее анализ данных состава липидов сыворотки крови, эритроцитов, процессов перекисидации, антирадикальной защиты и выделение повторяющихся дискретных типов нарушений липидного обмена. На первом этапе исследования проведена оценка состояния функции внешнего дыхания, иммунитета и липидного обмена у пациентов с ХБ в фазе ремиссии и ХОБЛ 1-3 спирометрического класса стабильного течения.

По результатам спирометрии, проводимой согласно рекомендациям GOLD 2011, у пациентов с ХБ, так же как и у лиц контрольной группы, отсутствовали признаки ограничения скорости воздушного потока ($ОФВ_1/ФЖЕЛ > 0,7$). У больных ХОБЛ 1-го спирометрического класса постбронходилатационный показатель $ОФВ_1$ составил $90,5 \pm 2,31\%$ от долж., 2-го спирометрического класса – $76,8 \pm 3,56\%$ от долж. и 3-го спирометрического класса – $48,4 \pm 2,18\%$ от долж.

Состояние клеточного звена иммунитета по сравнению с показателями в контрольной группе характеризовалось снижением $CD3^+$ у пациентов с ХБ ($42,7 \pm 1,39\%$; $p < 0,01$), а у больных ХОБЛ – практически в 2 раза ($29,2 \pm 1,08\%$; $p < 0,01$). Кроме того, у пациентов с ХОБЛ определялись снижение $CD4^+$ ($26,2 \pm 0,71\%$; $p < 0,001$); $CD8^+$ ($19,3 \pm 0,76\%$; $p < 0,001$), иммунорегуляторного индекса, отражающего состояние клеточного

звена иммунитета и напряженность Т-клеточных механизмов защиты. У больных ХБ в большинстве случаев ФАН была в пределах нормы. Отмечалось снижение ФЧ у пациентов с ХБ ($3,6 \pm 0,15$; $p < 0,01$) и ХОБЛ ($3,4 \pm 0,09$; $p < 0,01$), что свидетельствовало о недостаточности поглотительной активности нейтрофилов. Изменение в системе неспецифической резистентности проявлялось повышением НСТ-теста у больных ХБ ($14,0 \pm 1,06\%$; $p < 0,01$) и ХОБЛ ($20,5 \pm 1,66\%$; $p < 0,01$), снижением резерва НСТ у больных ХБ ($1,4 \pm 0,17$; $p < 0,01$) и ХОБЛ ($1,3 \pm 0,16$; $p < 0,01$), что указывало на истощение резервных возможностей нейтрофилов. В системе гуморального иммунитета у большинства больных нарушений не выявлено.

При оценке состояния липидного обмена у пациентов с ХБ и ХОБЛ в 59% случаев определялись нормальные показатели липидного спектра крови. В том числе в 19% случаев выявлен низкий уровень ОХС ($3,41 \pm 0,09$ ммоль/л), в 41% случаев – низкий уровень ХС ЛПВП ($0,9 \pm 0,12$ ммоль/л), в 36% случаев – низкий уровень ТГ ($0,68 \pm 0,03$ ммоль/л). Гиперхолестеринемия различной степени тяжести выявлена у 36%, гипертриглицеридемия – у 23%, гипербеталипопротеинемия – у 49% пациентов. Угнетение АОА наблюдалось в 40% случаев у пациентов с ХБ и ХОБЛ. У 60% лиц показатель АОА был увеличен, что свидетельствует о напряженности естественных защитных механизмов. Среди обследованных в 20,8% случаев определялось достоверное повышение конечного продукта перекисидации – МДА на 24,7%, снижение интегрального показателя АОА крови на 16,8%, повышение коэффициента соотношения МДА/АОА до 50,1% по сравнению с контрольной группой. Закономерность в перераспределении фосфолипидных фракций у пациентов с бронхолегочной патологией характеризовалась преобладанием высоких значений фосфатидилсерина и низких – фосфатидилхолина. Относительное содержание насыщенных ЖК – пальмитиновой (16:0) и стеариновой (18:0) было низким у 92% больных. Выявленной закономерности для моноеновых кислот выявлено не было. Уровни полиеновых кислот менялись разнонаправлено. Преобладали повышенные значения ЖК семейства $\omega 6$ у 84% пациентов, пониженные уровни $\omega 3$ – у 90% больных. Соотношение суммарных показателей ЖК – предшественников эйкозаноидов (показатель $\omega 3/\omega 6$), свидетельствовало о дисбалансе между представителями простагландинов и тромбоксанов 2-й и 3-й серий, равновесие смещалось в сторону накопления $ТХА_2$ у 90% обследованных лиц. Выраженные изменения наблюдались и в показателе 20:4 $\omega 6$ /20:5 $\omega 3$, его повышенные значения имели практически все пациенты.

С целью выявления параметров, вносящих основной вклад в формирование иммунометаболических нарушений у пациентов с ХБ в фазе ремиссии и больных ХОБЛ 1-3 спирометрического класса стабильного течения использовался факторный анализ [1]. Установлено, что в формировании метаболического статуса наиболее значимыми компонентами по степени весовой нагрузки являются: показатели липидного спектра крови

(ХС ЛПВП, ХС ЛПНП); показатели клеточного (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺) и гуморального (IgM, IgG) звена иммунитета; АОА крови; показатели состава ФЛ и ЖК эритроцитов – сфингомиелина (СМ), фосфатидилохолина (ФХ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатиди-

лэтаноламина (ФЭ), соотношение ФХ/ФЭ, ЖК семейства ω3, индекс ненасыщенности ЖК (табл. 1). Из представленных результатов анализа видно, что параметры липидного обмена обладают наибольшей факторной нагрузкой.

Таблица 1

Результаты факторного анализа в группах больных ХБ и ХОБЛ

№ п/п	Переменная	Весовой коэффициент		
		Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
1	ОХС	0,44898	0,59625	0,54929
2	ТГ	0,16945	0,47699	0,54870
3	ХС ЛПВП	0,73075*	0,14121	0,47628
4	ХС ЛПНП	0,74307*	0,52413	0,16983
5	МДА	0,67145	0,46988	0,45424
6	АОА	0,71247*	0,30018	0,62412
7	CD3 ⁺	0,85431*	0,37553	0,01265
8	CD4 ⁺	0,90371*	0,24289	0,11248
9	CD8 ⁺	0,93996*	0,08693	0,28185
10	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	0,73340*	0,47724	0,07066
11	IgA	0,52439	0,14258	0,00002
12	IgM	0,99146*	0,08576	0,03679
13	IgG	0,00916	0,83135*	0,51766
14	ФС	0,26459	0,83927*	0,00047
15	СМ	0,36282	0,90477*	0,18618
16	ФХ	0,21496	0,18333	0,93654*
17	ФЭ	0,15129	0,12655	0,74676*
18	ФХ/ФЭ	0,20723	0,04356	0,86739*
19	Total	0,02544	0,99804*	0,05257
20	Сумма ЖК ω3	0,02544	0,99804*	0,05257
21	Сумма ЖК ω6	0,43865	0,56955	0,42218
22	Индекс ненасыщенности ЖК	0,25910	0,95349*	0,06636
23	Общая дисперсия	14,20648	15,47168	10,77469
24	Доля общей дисперсии	0,29597	0,32233	0,22447

Примечание: * – статистически значимые линейные нагрузки при $r > 0,7$; $p < 0,05$.

На следующем этапе исследования с целью выделения наиболее часто встречаемых объектов со схожим липидным профилем проведена классификация 156 объектов с использованием кластерного анализа и сопоставление выделенных кластеров липидного обмена с клинико-функциональными данными. В результате анализа лабораторных данных выделены три кластера, обозначенные авторами как профили дислипидемий (табл. 2).

У 33,3% лиц, составивших первый кластер, определялись изменения в эритроцитарных ФЛ и сниженные показатели липидных фракций сыворотки крови. Установлена низкая доля СМ (29-26,4%), ФХ (35-

31,8%), высокая доля ФС (10,5-12%), ФЭ (25,3-29,7%) от общей суммы ФЛ эритроцитов. Изменение жирнокислотного состава эритроцитов проявилось в виде увеличения ЖК семейства ω6 (26,6-31,0% от общей суммы ЖК), снижение доли ЖК семейства ω3 (13-11% от общей суммы ЖК), коэффициента соотношения ЖК семейства ω3/ω6 (0,49-0,35) и увеличения индекса ненасыщенности ЖК (171-174%). Липидный спектр периферической крови характеризовался невысокими значениями ОХС (<3,8 ммоль/л), ТГ (<1,01 ммоль/л), ХС ЛПНП (<1,87 ммоль/л) и ХС ЛПВП (<0,87 ммоль/л) при нормальных показателях системы ПОЛ-АОЗ (первый профиль).

Таблица 2

Результаты кластерного анализа в общей совокупности больных с патологией бронхолегочной системы

Переменные	Контрольная группа (n=30)	Среднее значение переменной в кластере		
		Первый кластер (n=52)	Второй кластер (n=74)	Третий кластер (n=30)
ОХС	4,55±0,08	3,88	5,61	8,46
ТГ	1,31±0,05	1,01	1,35	1,39
ХС ЛПОНП	0,59±0,02	0,45	0,61	0,63
ХС ЛПВП	1,21±0,03	0,87	1,45	1,01
ХС ЛПНП	2,74±0,09	1,87	3,55	6,82
МДА	8,3±0,09	7,91	8,27	10,39
АОА	54,18±0,91	58,90	18,30	60,14
МДА/АОА	0,15±0,03	0,14	0,46	0,17
ФС	10,47±0,07	11,96	13,24	11,65
СМ	29,14±0,53	26,42	26,76	26,7
ФХ	35,04±0,09	31,8	30,54	32,15
ФЭ	25,34±0,55	29,66	30,62	29,5
ФХ/ФЭ	1,41±0,03	0,94	1,00	0,92
∑ ω3	13,05±0,30	11,06	9,08	10,55
∑ ω6	26,61±0,47	30,86	33,12	28,8
Sω3/ω6	0,50±0,01	0,35	0,27	0,37
20:4ω6/20:3ω6	10,21±0,37	9,33	10,04	9,90
22:6ω3/22:5ω3	3,88±0,13	2,90	2,55	2,67
20:4ω6/20:5ω3	11,27±0,70	10,27	18,40	8,82
20:4ω6/22:4ω6	6,39±0,26	5,85	5,75	6,03
20:5ω3/22:5ω3	0,51±0,04	0,33	0,43	0,31
ИН	170,67±1,54	174,3	168,96	165,4

У 47,4% лиц, составивших второй кластер, изменение липидного спектра крови характеризовались умеренной гиперхолестеринемией (содержание ОХС=3,9-5,61 ммоль/л), нормальными или повышенными значениями ХС ЛПНП (1,88-3,55 ммоль/л), низкими или нормальными значениями ХС ЛПВП (0,87-1,45 ммоль/л). Модификация липидов эритроцитов проявлялась низким относительным содержанием СМ (26,5-26,8%), ФХ (31,8-30,5%), высоким уровнем ФС (12-13%), ФЭ (29,6-30,6%) от общей суммы ФЛ. Также определялось увеличение доли ЖК семейства ω6 (31-33% от общей суммы ЖК), снижение доли ЖК семейства ω3 (11-9% от общей суммы ЖК) и увеличение коэффициента 20:4ω6/20:5ω3 (10,3-18,4). Состояние системы ПОЛ-АОЗ характеризовалось низким уровнем общей АОА (58,8-18,3 %) и высоким значением (0,14-0,45) соотношения МДА/АОА (второй профиль).

У 19,2% лиц, составивших третий кластер, определялись глубокие метаболические нарушения. Наиболее выраженная гиперхолестеринемия (содержание ОХС 5,62-8,46 ммоль/л), высокое содержание ХС ЛПНП (3,56-6,82 ммоль/л), перераспределение эритроцитар-

ных ФЛ и модификация состава ЖК. Определялась низкая доля СМ (<26,7%) и ФХ (30,5-32,15%), увеличение ФЭ (30,6-29,5%), снижение доли ЖК семейства ω3 (9-10,55%), низкий индекс ненасыщенности ЖК (<165,4%). Выявлен дисбаланс системы ПОЛ-АОЗ (МДА/АОА – 0,17) с увеличением активности (МДА – 10,39 мкмоль/гНЬ) процессов липопероксидации (третий профиль).

Сопоставление выделенных липидных профилей с клиническими, анамнестическими и функциональными данными пациентов показало, что группу с первым липидным профилем составили 92% пациентов молодого и среднего возраста (27,6±4,43 года), страдающих ХБ от 3 до 5 лет и не имеющих нарушений функции внешнего дыхания. В группу пациентов со вторым липидным профилем вошли 90% пациентов старшего возраста (65,5±3,46 лет), страдающих ХОБЛ более 10 лет, с признаками ограничения скорости воздушного потока по 3-му спирометрическому классу. В группу с третьим липидным профилем вошли 93% пациентов среднего возраста (46,5±2,34 лет), страдающих ХОБЛ от 5 до 10 лет, с признаками ограничения скорости воздушного потока по 1-му и 2-му спиромет-

рическому классу. Показатели иммунного статуса у пациентов с различными профилями дислипидемий существенно не отличались.

В результате исследования установлено, что нарушение липидного обмена играет важную роль в формировании метаболического статуса у пациентов с ХБ в фазе ремиссии и ХОБЛ стабильного течения. Для заболеваний бронхолегочной системы характерен широкий диапазон изменений липидного спектра крови от сниженных значений ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП до гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и гипербеталипопротеинемии, дисбаланс в системе ПОЛ-АОЗ на фоне модификации состава фосфолипидов и ЖК эритроцитов. Проведенный факторный анализ показал, что наиболее значимыми параметрами липидного обмена при заболеваниях бронхолегочной системы явились такие показатели, как ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, АОА, ФС, СМ и доля ЖК семейства $\omega 3$. Не отрицая характерной для человека индивидуальности нарушений липидного обмена, следует отметить существование определенных повторяющихся дискретных типов метаболических нарушений. Вариативность нарушений липидного спектра крови с выделением вариантов для подбора терапии у больных ХБ описана в ранее проведенных исследованиях [2, 5]. В настоящем исследовании на основе кластеризации показателей липидного спектра крови, липидов мембраны эритроцитов, системы ПОЛ-АОЗ выделены профили дислипидемий, сопоставление которых с нозологией, стадией и давностью заболевания, возрастом пациентов позволило рассматривать их как фенотипы. При хронических заболеваниях бронхолегочной системы определяются три фенотипа дислипидемий. Первый фенотип дислипидемии при ХБ у лиц молодого и среднего возраста проявляется изменениями преимущественно на уровне структурно-функциональных дефектов липидного бислоя эритроцитарной мембраны, характеризуется нормальным функционированием липидтранспортной системы крови и содержанием липидов в сыворотке крови, модификацией холиновых фракций полярных липидов, появлением молекулярных видов ФЛ с преимущественным составом насыщенных ЖК, снижением способности к элонгации и десатурации линолевой и линоленовой кислот до их длинноцепочечных метаболитов. Второй фенотип дислипидемии при ХОБЛ 3-го спирометрического класса стабильного течения у лиц старшего возраста проявляется комплексом биологических дефектов липидного обмена в виде умеренной гиперлипидемии, модификации мембранных ФЛ (высокая доля ФС – 12-13%), входящих в их состав ЖК и увеличения коэффициента $20:4\omega 6/20:5\omega 3$ (10,3-18,4) на фоне низкого уровня общей АОА (58,8-18,3%). Третий фенотип дислипидемии при ХОБЛ 1-го и 2-го спирометрического класса стабильного течения у лиц среднего возраста проявляется глубокими метаболическими дефектами липидной компоненты клеточной мембраны (низкая доля ФХ и высокое относительное содержание ФЭ, низкий индекс ненасыщенности ЖК), выраженной гиперлипидемии и

интенсификации процессов липопероксидации.

При вторичных дислипидемиях отсутствуют строго специфичные для той или иной нозологии нарушения липидного спектра крови и биологических мембран. Степень увеличения или уменьшения содержания отдельных классов липопротеинов зависит как от тяжести патологического процесса, так и от возможностей метаболической адаптации организма пациента. В начале развития патологического процесса количественные и качественные сдвиги в составе липопротеинов крови носят скорее адаптивный характер. Общеизвестно, что липиды являются структурным компонентом и функциональным звеном большинства систем организма, и поэтому их реакция на патологический процесс является одной из первых. Нарушение липидного обмена на уровне клеточных мембран (первый фенотип дислипидемии) можно рассматривать как компенсаторную реакцию, развитие которой объясняется с позиций гипотезы о важной роли эндогенного блока активного транспорта в клетки полиеновых ЖК в развитии ряда заболеваний внутренних органов [13, 20]. Согласно этой гипотезе, длительный эндогенный дефицит полиеновых ЖК в клетках активирует комплекс компенсаторных процессов, приводящих в конечном итоге к активации тромбообразования, повышению чувствительности к воспалению, развитию гиперлипидемии. Маркерами структурно-функциональных дефектов при заболеваниях бронхолегочной системы являются ФС и СМ. Обогащение плазматических мембран ФС может быть опосредовано повышением занятости скавенджер-рецепторов [13], вследствие чего осложняется выведение из кровотока поврежденных клеток и модифицированных липопротеидов, приводящее к возникновению воспалительного процесса в организме. С другой стороны, накопление ФС в мембранах эритроцитов способствует стимуляции электрокинетических, снижению тромбопластических свойств клеток, предотвращает агрегацию и агглютинацию эритроцитов, что можно рассматривать как проявление адапционно-компенсаторных эффектов в структуре и функции биомембран. Важным в диагностическом плане нарушением при бронхолегочной патологии является увеличение соотношения между двумя предшественниками эйкозаноидов – 20:4 и 20:5. Гиперлипидемию различной степени выраженности в зависимости от стадии ХОБЛ в комплексе с модификацией мембранных ФЛ и входящих в их состав ЖК на фоне дисбаланса в системе ПОЛ-АОЗ можно рассматривать как субкомпенсированный (второй фенотип дислипидемии) и декомпенсированный (третий фенотип дислипидемии) варианты липидных нарушений. Развитие умеренной и выраженной гиперлипидемии при ХОБЛ вероятно связано с системной воспалительной реакцией, индуцированной через действие нейтрофилов, макрофагов, эндотелия, метаболитов арахидоновой кислоты. Макрофаги высвобождают медиаторы воспаления (фактор некроза опухолей, интерлейкин-1, интерлейкин-6 и др.) повышают экспрессию адгезивных молекул на нейтрофилах (L-селектина), эндотелиаль-

ных клетках (P-селектина, E-селектина, межклеточной адгезивной молекулы-1, сосудистой адгезивной клеточной молекулы-1), стимулируют выход лейкоцитов в межклеточные пространства [12]. После миграции нейтрофилов в интерстиций полиморфноядерные лейкоциты высвобождают свободные кислородные радикалы и эндопептидазы, вызывающие системную воспалительную альтерацию. Метаболиты арахидоновой кислоты являются как субстратами для образования медиаторов воспаления (лейкотриена В4), так и субстратами для образования медиаторов бронхоспазма (простагландин D2).

Заключение

У больных хроническими заболеваниями бронхолегочной системы в фазе ремиссии нарушение липидного обмена на уровне липидов эритроцитов и липидтранспортной системы крови, состояние системы ПОЛ-АОЗ играет ведущую роль в формировании метаболического статуса. Установлены особенности изменений липидного спектра крови при ХБ и ХОБЛ, которые проявляются вариабельностью нарушений от гиподислипидемии до гиперлипидемии умеренной и выраженной степени. Выделены три профиля дислипидемий, сопоставление которых с нозологией, стадией и давностью заболевания, возрастом пациентов, позволило рассматривать их как фенотипы. Первый фенотип дислипидемии проявляется изменениями на уровне клеточных липидов и характерен для пациентов с ХБ молодого и среднего возраста. Второй фенотип дислипидемии проявляется комплексом биологических дефектов липидного обмена в виде умеренной гиперлипидемии, модификации ФЛ эритроцитов и характерен для больных ХОБЛ 3-го спирометрического класса стабильного течения старшего возраста. Третий фенотип дислипидемии проявляется глубокими метаболическими дефектами липидной компоненты клеточной мембраны, выраженной гиперлипидемией и увеличением интенсивности процессов липопероксидации и характерен для пациентов с ХОБЛ 1-го и 2-го спирометрического класса стабильного течения среднего возраста. Полученные данные позволяют разработать персонализированные подходы к восстановительному лечению больных хроническими заболеваниями бронхолегочной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонюк М.В., Шестопалов Е.Ю., Горборукова Т.В. Методологические и методические подходы оценки состояния липидного обмена при заболеваниях внутренних органов // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006. Вып. 23. С.59–61.
2. Варианты дислипидемий у больных хроническим бронхитом / Н.В. Козьявина [и др.] // Вестник СПб. гос. мед. академии. 2006. №1. С.124–127.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.): пер. с англ. / под ред. А.С.Белевского. М., 2012. 80 с.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного

обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. 2012. №4. С.2–53.

5. Патогенетические подходы в лечении вторичных дислипидемий при хроническом бронхите / Н.С.Журавская [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006. Вып.23. С.67–70.

6. Колосов В.П. Профилактика неспецифических заболеваний легких в сельской местности Дальневосточного региона: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991. 40 с.

7. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Гельцер Б.И. Реактивность дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких. Владивосток: Дальнаука, 2006. 184 с.

8. Эпидемиологические особенности и динамика показателей респираторного здоровья населения на территории Дальневосточного региона России / В.П.Колосов [и др.] // Дальневост. мед. журн. 2009. №1. С.101–103.

9. Луценко М.Т. Фосфолипиды при нарушении дыхательной функции организма. Благовещенск: Амурский государственный университет, 2006. 163 с.

10. Эпидемиология болезней респираторной системы на территории Дальневосточного региона / Л.Г.Манаков [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2007. Вып.27. С.30–32.

11. Маянский Д.Н., Щербаков В.И., Макарова О.П. Комплексная оценка функции фагоцитов при воспалительных заболеваниях: методические рекомендации. Новосибирск, 1988. 24 с.

12. Мотавкин П.А., Гельцер Б.И. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких. М.: Наука. 1998. 366 с.

13. Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атерогенеза. М.: Алтус, 2002. 495 с.

14. Шмелев Е.В., Бумагина Т.К., Митеров Г.Г. Модификация метода Park // Лаб. дело. 1979. №9. С.13–15.

15. Agassandian M., Mallampalli R.K. Surfactant phospholipid metabolism // Biochim. Biophys. Acta. 2013. Vol.1831, №3. P.612–625.

16. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification // Can. J. Biochem. Physiol. 1959. Vol.37, №8. P.911–917.

17. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease / J.A.Falk [et. al.] // Proc. Am. Thorac. Soc. 2008. Vol.5, №4. P.543–548.

18. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract // J. Chromatogr. 1978. Vol.151, Iss.3. P.384–390.

19. Christie W.W. Equivalent chain-lengths of methyl ester derivatives of fatty acids on gas-chromatography A reappraisal // J. Chromatogr. 1978. Vol.447, №2. P.305–314.

20. Comparison of changes in erythrocyte and platelet phospholipid and fatty acid composition and protein oxidation in chronic obstructive pulmonary disease and

asthma / J.De Castro [et. al.] // Platelets. 2007. Vol.18, №1. P.43–51.

REFERENCES

1. Antonyuk M.B., Shestopalov E.Yu., Gorborkova T.V. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ* 2006; 23:59–61.
2. Kozyavina N.V., Zhuravskaya N.S., Shakirova O.V., Mineeva E.E., Sorokina L.V. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* 2006; 1:124–127.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2011. Available at: <http://www.goldcopd.org>.
4. *Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiyskie rekomendatsii. V peresmotr* [Diagnose and correction of lipid metabolism disorders aiming at prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. V review]. *Ateroskleroz i dislipidemii* 2012; 4:2–53.
5. Zhuravskaya N.S., Mineeva E.E., Shakirova O.V., Kozyavina N.V., Novgorodtseva T.P. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ* 2006; 23:67–70.
6. Kolosov V.P. *Profilaktika nespetsificheskikh zabolevaniy legkikh v sel'skoy mestnosti Dal'nevostochnogo regiona: avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk* [The prevention of non-specific pulmonary diseases in the non-urban area of the Far-Eastern region: abstract of thesis...doctor of medical sciences]. Moscow; 1991.
7. Kolosov V.P., Perelman J.M., Gel'tser B.I. *Reaktivnost' dykhatel'nykh putey pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh* [Airway reactivity in chronic obstructive pulmonary disease]. Vladivostok: Dal'nauka; 2006.
8. Kolosov V.P., Lutsenko M.T., Manakov L.G., Voronchuk O.V., Mkhoyan A.S., Serova A.A., Gordeychuk I.N. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2009; 1:101–103.
9. Lutsenko M.T. *Fosfolipidy pri narushenii dykhatel'noy funktsii organizma* [Phospholipids and the failure of the respiratory function]. Blagoveshchensk: Amurskiy Gosudarstvennyy Universitet; 2006.
10. Manakov L.G., Kolosov V.P., Enicheva E.A., Sokolova N.V., Gordeychuk I.N., Mkhoyan A.S. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ* 2007; 27:30–32.
11. Mayanskiy D.N., Shcherbakov V.I., Makarova O.P. *Kompleksnaya otsenka funktsii fagotsitov pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh: metodicheskie rekomendatsii* [Complex estimation of phagocytes function at inflammatory diseases: methodic recommendations]. Novosibirsk; 1988.
12. Motavkin P.A., Gel'tser B.I. *Klinicheskaya i eksperimental'naya patofiziologiya legkikh* [Clinic and experimental pathophysiology of lungs]. Moscow: Nauka; 1998.
13. Titov V.N. *Ateroskleroz kak patologiya polienovykh zhirnykh kislot. Biologicheskie osnovy teorii aterogeneza* [Atherosclerosis as the pathology of polyenoic fatty acids. Biological grounds of atherogenesis theory]. Moscow: Altus; 2002.
14. Shmelev E.V., Bumagina T.K., Miterov G.G. *Laboratornoe delo* 1979; 9:13–15.
15. Agassandian M., Mallampalli R.K. Surfactant phospholipid metabolism. *Biochim. Biophys. Acta* 2013; 1831(3):612–625.
16. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can. J. Biochem. Physiol.* 1959; 37(8):911–917.
17. Falk J.A., Kadiev S., Criner G.J., Scharf S.M., Minai O.A., Diaz P. Cardiac disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5(4):543–548.
18. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract. *J. Chromatogr.* 1978; 151(3):384–390.
19. Christie W.W. Equivalent chain-lengths of methyl ester derivatives of fatty acids on gas-chromatography A reappraisal. *J. Chromatogr.* 1978; 447(2):305–314.
20. De Castro J., Hernández-Hernández A., Rodríguez M.C., Sardina J.L., Llanillo M., Sánchez-Yagüe J. Comparison of changes in erythrocyte and platelet phospholipid and fatty acid composition and protein oxidation in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Platelets* 2007; 18(1):43–51.

Поступила 25.11.2013

Контактная информация

Вера Васильевна Кнышова,

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения,

НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения,

690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.

E-mail: veramix@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Vera V. Knyshova,

MD, PhD, Senior staff scientist of Laboratory of Rehabilitation Treatment,

Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment,

73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation.

E-mail: veramix@mail.ru