

Содержание метаболитов оксида азота у больных бронхиальной астмой и сопутствующей артериальной гипертензией

А.Г. Козырев, А.Ю. Гичкин, А.А. Жлоба

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Санкт-Петербург, Россия

Козырев А.Г. — старший научный сотрудник научно-исследовательского института пульмонологии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова ФАЗСР» (СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова), кандидат медицинских наук; Гичкин А.Ю. — старший научный сотрудник НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кандидат медицинских наук; Жлоба А.А. — заведующий отделом биохимии научно-исследовательского центра СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, доктор медицинских наук, профессор.

Контактная информация: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова ФАЗСР», ул. Рентгена, д. 12, Санкт-Петербург, Россия, 197022. Тел.: +7 (812) 499–68–89. E-mail: kozyrev@bk.ru (Козырев Андрей Геннадьевич).

Резюме

Цель исследования — изучить содержание нитратов/нитритов ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) и S-нитрозотиолов в плазме больных бронхиальной астмой (БА), в том числе с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ и S-нитрозотиолы были исследованы методом Грисса у больных БА (в период обострения болезни и после лечения) и здоровых лиц. **Результаты.** Показано, что оценку содержания метаболитов оксида азота у больных БА следует проводить с учетом степени тяжести заболевания и сопутствующей АГ. Содержание метаболитов NO в плазме было выше у пациентов с БА легкой степени тяжести и больных БА с сопутствующей АГ I степени.

Ключевые слова: бронхиальная астма, артериальная гипертензия, оксид азота.

Levels of nitric oxide metabolites in patients with asthma and concomitant hypertension

A.G. Kozyrev, A.U. Gichkin, A.A. Zhloba

St Petersburg Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author: St Petersburg Pavlov State Medical University, 12 Roentgen st., St Petersburg, Russia, 197022. Phone: +7 (812) 499–68–89. E-mail: kozyrev@bk.ru (Andrey G. Kozyrev, MD, PhD, Senior Researcher at the Pulmonology Institution of St Petersburg Pavlov State Medical University).

Abstract

Objective. To investigate plasma levels of nitrates/nitrites ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) and S-nitrosothiols in asthmatic patients, including patients with concomitant arterial hypertension. **Methods.** The data were obtained by Greiss method before and after treatment of asthma exacerbation in asthmatic patients and healthy subjects. **Results.** This study has shown that evaluation of $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ and S-nitrosothiols should consider asthma severity and the presence of concomitant arterial hypertension. The level of NO metabolites was higher in mild asthma and in patients with concomitant hypertension of grade 1.

Key words: asthma, arterial hypertension, nitric oxide.

Статья поступила в редакцию: 25.11.09. и принята к печати: 21.12.09.

Введение

Присутствие у пациента сразу двух нозологий — бронхиальной астмы (БА) и артериальной гипертензии (АГ) — не является редкостью. Распространенность АГ среди больных БА оценивается в последние годы на уровне 35 % случаев [1]. Имеются указания на многочисленные патогенетические связи между этими патологиями. БА и АГ относятся к заболеваниям, в формировании которых большое значение придается развитию дисфункции эндотелия (ДЭ).

Цель исследования

Целью исследования стало изучение метаболитов оксида азота (NO) у пациентов с сочетанной патологией (БА и АГ) путем оценки содержания суммы нитратов и нитритов ($\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) и S-нитрозотиолов в плазме.

Материалы и методы

Были обследованы 102 больных БА, в том числе 28 мужчин и 74 женщины. Средний возраст пациентов составил $53,4 \pm 0,7$ года. В 9 случаях была диагностирована БА легкого персистирующего течения (БАл), в

69 — средней степени тяжести (БАс), в 24 — тяжелого течения (БАт). В 40 случаях у больных БА наблюдалось оптимальное или нормальное артериальное давление (АД); такие пациенты были включены в группу I. У 14 пациентов было отмечено высокое нормальное АД (группа II). В 48 случаях у больных БА выявлялась АГ: в 26 случаях диагностирована АГ 1 степени (группа III), в 22 случаях — АГ 2 степени (группа IV). Следует подчеркнуть, что более тяжелое течение БА ассоциировалось с большей вероятностью сопутствующей АГ (табл. 1).

Обследовались амбулаторные пациенты без клинически выраженных/перенесенных сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, инсульта) и поражений почек, никогда не курившие, с уровнем глюкозы натощак в сыворотке в пределах нормальных значений. В исследование включались больные, обращавшиеся к пульмонологу в связи с ухудшением течения БА. Контрольную группу составили 10 здоровых лиц (3 мужчины и 7 женщин, средний возраст — $57,1 \pm 1,7$ года).

Пациенты обследовались дважды, до и после лечения обострения БА (промежуток между первичным и повторным обследованиями составлял от 1 до 2 месяцев). Содержание $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ и S-нитрозотиолов в плазме (мкмоль/л) анализировалось по методу Грисса [2]. Исследование гемодинамических параметров проводилось с помощью ультразвукового сканера экспертного класса GE VIVID7 Dimension (General Electric, США).

Терапия БА проводилась в соответствии с рекомендациями GINA, 2006. При необходимости гипотензивного лечения пациентам назначалось лечение лизиноприлом по 10 мг в сутки или амлодипином по 5 мг в сутки (или их фиксированной комбинацией — 10 мг лизиноприла и 5 мг амлодипина в сутки) в соответствии с ESH-ESC Guidelines, 2007. В случае гиперхолестеринемии, требующей медикаментозной коррекции, пациентам назначался симвастатин в суточной дозе 20 мг.

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятыми методами с использованием

программы STATISTICA 6,0. Математическое обеспечение работы включало расчет среднего арифметического значения (M) и стандартной ошибки (m). Достоверность различий, полученных при сравнении групп, оценивалась по t-критерию. Для выяснения степени взаимосвязи изучаемых показателей рассчитывались коэффициенты корреляции (r).

Результаты и обсуждение

Проводившееся лечение сопровождалось положительной динамикой показателей проходимости дыхательных путей, АД и липидного спектра.

Анализ содержания $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ и S-нитрозотиолов в плазме не выявил достоверных различий между всей группой больных БА, как при первичном, так и при повторном обследовании, и контрольной группой (табл. 2).

Последующее изучение полученных результатов показало, что на уровни $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ и S-нитрозотиолов в плазме влияли степень тяжести БА и присутствие/степень АГ. Для изучения вклада каждого из патологических процессов мы рассмотрели содержание метаболитов NO в группах, однородных по уровню АД и тяжести течения БА.

Анализ содержания $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ и S-нитрозотиолов у больных БА с оптимальным и нормальным уровнем АД выявил (табл. 3), что больные БАл характеризовались более высоким уровнем $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ до начала лечения ($66,03 \pm 8,33$ мкмоль/л) по сравнению с больными БАс и БАт ($19,56 \pm 2,73$ и $16,15 \pm 2,92$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$). Концентрация $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ до лечения у больных БАс с оптимальным и нормальным уровнем АД ($19,56 \pm 2,73$ мкмоль/л) была ниже в сравнении с контрольной группой ($35,10 \pm 9,48$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

Влияние АГ на концентрации $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ и S-нитрозотиолов в плазме было изучено среди больных БАс (табл. 4). Уровень $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ у больных БАс в группе I был меньше по отношению к контрольной

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И СТЕПЕНИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Группы пациентов	I	II	III	IV	Итого
БАл	4 (44,4 %)	4 (44,4 %)	0 (0 %)	1 (11,1 %)	9 (100 %)
БАс	29 (42,0 %)	8 (11,6 %)	17 (24,6 %)	15 (21,7 %)	69 (100 %)
БАт	7 (29,2 %)	2 (8,3 %)	9 (37,5 %)	6 (25,0 %)	24 (100 %)

Примечание: БАл — бронхиальная астма легкой степени; БАс — бронхиальная астма средней степени тяжести; БАт — бронхиальная астма тяжелой степени.

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ И S-НИТРОЗОТИОЛОВ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЛИЦ

Группы пациентов	Обследование	$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$, мкмоль/л	S-нитрозотиолы, мкмоль/л
БА, n = 102	До лечения	$31,85 \pm 4,00$	$21,23 \pm 3,12$
	После лечения	$37,90 \pm 4,37$	$20,08 \pm 2,64$
Контрольная группа, n = 10		$35,10 \pm 9,48$	$9,29 \pm 3,52$

Примечание: БА — бронхиальная астма.

Таблица 3

СОДЕРЖАНИЕ $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ И S-НИТРОЗОТИОЛОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ОПТИМАЛЬНЫМ И НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ СИСТЕМНОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Группы пациентов	Обследование	$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$, мкмоль/л	S-нитрозотиолы, мкмоль/л
БАл, n = 4	До лечения	66,03 ± 8,33	3,65 ± 2,26
	После лечения	42,04 ± 19,07	15,48 ± 13,17
БАс, n = 29	До лечения	19,56 ± 2,73	16,02 ± 3,23
	После лечения	27,94 ± 3,72	18,22 ± 6,13
БАт, n = 7	До лечения	16,15 ± 2,92	22,70 ± 9,24
	После лечения	18,99 ± 8,04	17,53 ± 6,01
Контрольная группа, n = 10		35,10 ± 9,48	9,29 ± 3,52

Примечание: БАл — бронхиальная астма легкой степени; БАс — бронхиальная астма средней степени тяжести; БАт — бронхиальная астма тяжелой степени; —> — различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 4

СОДЕРЖАНИЕ $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ И S-НИТРОЗОТИОЛОВ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ С УЧЕТОМ СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Группы больных БА	Обследование	$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$, мкмоль/л	S-нитрозотиолы, мкмоль/л
I, n = 29	До лечения	19,56 ± 2,73	16,02 ± 3,23
	После лечения	27,94 ± 3,72	18,22 ± 6,13
II, n = 8	До лечения	34,07 ± 12,04	28,27 ± 12,06
	После лечения	43,63 ± 14,11	22,79 ± 4,66
III, n = 17	До лечения	48,17 ± 11,56	15,04 ± 4,41
	После лечения	73,93 ± 18,41	15,02 ± 3,30
IV, n = 15	До лечения	22,74 ± 4,35	14,17 ± 3,24
	После лечения	25,30 ± 8,41	28,82 ± 6,46
Контрольная группа, n = 10		35,10 ± 9,48	9,29 ± 3,52

Примечание: БА — бронхиальная астма; —> — различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

группе ($19,56 \pm 2,73$ и $35,10 \pm 9,48$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$). Больные БАс из группы III характеризовались, как до начала лечения, так и после, более высокими уровнями $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ($48,17 \pm 11,56$ и $73,93 \pm 18,41$ мкмоль/л соответственно) по сравнению с больными БАс из группы I ($19,56 \pm 2,73$ и $27,94 \pm 3,72$ мкмоль/л соответственно) и группы IV ($22,74 \pm 4,35$ и $25,30 \pm 8,41$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$). Содержание S-нитрозотиолов после лечения у больных БАс из группы II ($22,79 \pm 4,66$ мкмоль/л) было выше по сравнению с контрольной группой ($9,29 \pm 3,52$ мкмоль/л, $p < 0,05$). Уровень S-нитрозотиолов после лечения у больных БАс из группы IV ($28,82 \pm 6,46$ мкмоль/л) был выше в сравнении с показателями до начала лечения ($14,17 \pm 3,24$ мкмоль/л) и показателями контрольной группы ($9,29 \pm 3,52$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

На концентрации метаболитов NO оказывал влияние также уровень давления в малом круге кровообращения. Средние значения систолического давления в легочной артерии (СДЛА) у обследованных пациентов при первичном обследовании были достоверно выше, чем при повторном ($p < 0,05$), но и до, и после лечения ($30,13 \pm 0,37$ и $28,83 \pm 0,34$ мм рт. ст. соответственно) находились вблизи верхней границы физиологической нормы. Величины СДЛА в группах больных, различавшихся по уровню АД и тяжести течения БА, были сопоставимыми. Корреляционный анализ показал умеренную

зависимость между уровнем СДЛА и концентрацией S-нитрозотиолов у больных БАт до начала лечения ($r = 0,44$, $p = 0,034$). Преимущественно это относилось, по всей видимости, к больным БАт с АГ 1 степени ($r = 0,65$, $p = 0,080$), при анализе суммарного содержания $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ и S-нитрозотиолов ($r = 0,86$, $p = 0,007$). При повторном обследовании коэффициент корреляции между уровнем СДЛА и концентрацией S-нитрозотиолов у больных БАт приобретал отрицательное значение ($r = -0,54$, $p = 0,012$).

Таким образом, более высокие показатели содержания метаболитов NO в плазме наблюдались у пациентов с легким течением БА и у лиц с сопутствующей АГ 1 степени. У пациентов с более тяжелым течением БА и АГ, а также у больных БА с нормальным уровнем АД концентрация метаболитов NO была ниже. Улучшение показателей проходимости дыхательных путей и АД на фоне лечения сопровождалось некоторым увеличением содержания S-нитрозотиолов у больных БАс с сопутствующей АГ 2 степени.

Имеются единичные сведения о повышении уровня нитратов в плазме больных БА (детского возраста), прогрессирующем по мере утяжеления течения болезни, в сравнении с контрольной группой [3]. Другие авторы, сообщая о разнонаправленной динамике $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ у больных БА различной тяжести течения в период обострения, описывают уменьшение продукции метаболитов

тов NO по мере усиления обструктивных нарушений [4]. У больных АГ в сравнении с нормотензивными контрольными лицами отмечается либо отсутствие изменений [5], либо умеренное снижение содержания $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ в плазме [6].

Выявленное нами увеличение содержания $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ и S-нитрозотиолов у пациентов с сочетанной патологией было, вероятно, следствием влияния гипоксии. Известно, что хроническая гипоксия приводит к подавлению продукции NO, несмотря даже на повышение экспрессии NO-синтаз [7]. Вместе с тем ранние (или умеренно выраженные) стадии обсуждаемых нозологий могут, видимо, сопровождаться реакцией на гипоксию, проявляющейся повышением концентрации метаболитов оксида азота — соединения, обладающего вазодилатирующими и бронхопротективными свойствами. Следует упомянуть, что нитриты и нитраты расцениваются как своеобразные резервуары, из которых, в особенности в условиях гипоксии, происходит восстановление NO [8–9]. У некоторых пациентов повышение содержания S-нитрозотиолов способно сохраняться и после улучшения показателей бронхиальной проходимости и АД, что, возможно, также отражает резервирование NO. Относительно низкие уровни метаболитов NO у нормотензивных БА объяснимы отсутствием у них значительных эндотелиальных изменений и возможностью регуляции сосудистого тонуса меньшими концентрациями изученных веществ. У больных БАт и БА с АГ 2 степени, напротив, развивающаяся дисфункция эндотелия уже не позволяет, вероятно, существенно повысить содержание метаболитов NO.

Отрицательная корреляционная зависимость между уровнем СДЛА и концентрацией S-нитрозотиолов на этапе относительной ремиссии у больных БАт иллюстрирует, очевидно, невозможность сохранения нормальных показателей гемодинамики в малом круге кровообращения по мере прогрессирования дисфункции эндотелия и снижения содержания метаболитов NO, что согласуется с данными литературы [10]. Вместе с тем на пике нарушений проходимости дыхательных путей и роста общего легочного сопротивления у больных БАт с АГ 1 степени корреляционная зависимость между уровнями СДЛА и метаболитов NO может быть положительной.

При исследовании обмена NO у больных БА, наряду с характеристиками основного заболевания, следует учитывать присутствие и стадию сопутствующей кардиологической патологии.

Литература

1. Демко И.В., Гордеева Н.В., Петрова М.М., Артюхов И.П. Особенности клинической картины и лечения бронхиальной астмы, сочетающейся с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // *Терапевт. арх.* — 2007. — № 9. — С. 60–65.
2. Жлоба А.А., Каминская Л.Ю., Рожкова С.А. Анализ продуктов NO-синтазной активности в плазме крови с использованием метода Грисса // *Нефрология.* — 2003. — Т. 7 (прил. 1). — С. 180–181.
3. Рывкин А.И., Андрианова Е.Н., Решетова Т.Г., Побединская Н.С. Роль оксида азота и эндотелиальной дисфункции в генезе респираторных нарушений при бронхиальной астме у детей // *Педиатрия.* — 2003. — № 6. — С. 13–17.

4. Юлдашева И.А., Аляви А.И., Арипова М.И. Легочная гипертензия и особенности синтеза оксида азота у больных бронхиальной астмой // *Клинич. медицина.* — 2003. — Т. 81, № 2. — С. 39–41.

5. Higashino H., Miya H., Mukai H., Miya Y. Serum nitric oxide metabolite (NO(x)) levels in hypertensive patients at rest: a comparison of age, gender, blood pressure and complications using normotensive controls // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2007. — Vol. 34, № 8. — P. 725–731.

6. Моисеева О.М., Александрова Л.А., Емельянов И.В. и др. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни // *Артериальная гипертензия.* — 2003. — Т. 9, № 6. — С. 202–205.

7. Le Cras T.D., McMurty I.F. Nitric oxide production in the hypoxic lung // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2001. — Vol. 280, № 4. — P. L575–L582.

8. Lundberg J.O., Weitzberg E. NO generation from nitrite and its role in vascular control // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25, № 5. — P. 915–922.

9. Gladwin M.T., Raat N.J.H., Shiva S., Dezfulian C., Hogg N. Nitrite as a vascular endocrine nitric oxide reservoir that contributes to hypoxic signaling, cytoprotection, and vasodilation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2006. — Vol. 291, № 5. — P. H2026–H2035.

10. Бурта С.А., Шахнис Е.Р., Омеляненко М.Г. Роль дисфункции эндотелия в формировании легочной гипертензии у больных бронхиальной астмой // *Пульмонология.* — 2008. — № 2. — С. 38–41.