

ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

¹Отдел системных гипертензий Федерального государственного учреждения
«Российский кардиологический научно-промышленный комплекс Минздравообразования»,
Россия, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а;

²лаборатория иммунопатологии сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного
учреждения «Российский кардиологический научно-промышленный комплекс Минздравообразования»,
Россия, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а. E-mail: lratova@mail.ru

У 51 пациента с легочной гипертензией (из них с идиопатической ЛГ (ИЛГ) – 16, с системной склеродермией (СС) – 12, с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – 11, с тромбозом легочной артерии (ТЭЛА) – 12 больных) определялись: высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1, 6, 8, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) и sCD40L. Уровень вЧСРБ был выше ($p < 0,05$) в группе ХОБЛ по сравнению с ИЛГ и ТЭЛА. В группе ИЛГ ИЛ-1β выше ($2,2 \pm 0,6$ пкг/мл) ($p < 0,05$), чем в СС ($1,1 \pm 0,2$ пкг/мл) и ТЭЛА ($0,9 \pm 0,3$ пкг/мл). Повышен ИЛ-6 ($3,7 \pm 0,7$ пкг/мл) у пациентов с СС. ИЛ-8 и sCD40L между группами достоверно не различались. ФНО-α у пациентов с ИЛГ более высокий ($p < 0,05$) ($2,0 \pm 0,2$ пкг/мл) по отношению к группам ХОБЛ ($1,2 \pm 0,1$ пкг/мл) и ТЭЛА ($1,2 \pm 0,1$ пкг/мл). У 25% пациентов с ИЛГ уровень факталькина составлял от 0,3 до 60 нг/мл, в других группах значения попадали в данный диапазон лишь у 8,3–9,0% пациентов.

Ключевые слова: легочная гипертензия, патогенез, воспаление, фенотип.

**S. N. NAKONECHNIKOV¹, K. A. ZYKOV², A. V. RVATCHEVA², L. G. RATOVA¹,
T. V. MARTYNUK¹, G. A. TKACHEV², V. P. MASENKO², I. E. CHAZOVA¹**

THE FEATURES OF INFLAMMATORY PATTERN AT DIFFERENT FORMS OF PULMONARY HYPERTENSION

¹Department of arterial hypertension of FSI Russian cardiology scientific and production complex Ministry of health,
Russia, 121552, Moscow, 3 Cherepkovskaya st., 15a;

²laboratory of immunopathology cardiovascular disease
of FSI Russian cardiology scientific and production complex Ministry of health,
Russia, 121552, Moscow, 3 Cherepkovskaya st., 15a. E-mail: lratova@mail.ru

Patients with PH (51) were enrolled in clinical study (with idiopathic PH (IPH) – 16 patients, with systemic scleroderma (SS) – 12 patients, with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – 11 patients, with pulmonary thromboembolism (PT) – 12 patients). High sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukin (IL)-1, 6, 8, TNF-α and sCD40L were evaluated. The hsCRP level was higher ($p < 0,05$) in the COPD group then in the IPH and PT groups. In the group of IPH patients the IL-1β was higher ($2,2 \pm 0,6$ pkg/ml) ($p < 0,05$), than in the SS ($1,1 \pm 0,2$ pkg/ml) and PT ($0,9 \pm 0,3$ pkg/ml) patients. The IL-6 ($3,7 \pm 0,7$ pkg/ml) was higher in patients with SS. The IL-8 and sCD40L in all groups were comparable. The TNF-α in patients with IPH was higher ($p < 0,05$) ($2,0 \pm 0,2$ pkg/ml) than in COPD ($1,2 \pm 0,1$ pkg/ml) and PT ($1,2 \pm 0,1$ pkg/ml) groups. 25% of patients with IPH had the level of fractalkine from 0,3 to 60 ng/ml, in other groups it was in the given range only in 8,3–9,0% of patients.

Key words: pulmonary hypertension, pathogenesis, inflammation, phenotype.

Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний с прогрессирующим повышением давления в легочной артерии. Диагноз ЛГ определяется при среднем давлении в легочной артерии более 25 мм рт. ст. в покое и более 30 мм рт. ст. при физической нагрузке, определенном при катетеризации правых отделов сердца [12]. Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) является редкой патологией, ее распространенность в Европе всего 15–50 случаев на миллион населения [19]. При этом частота развития ЛГ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), если они когда-либо госпитализировались из-за дыхательной недостаточности, составляет 20% и более [22]. Не является редкостью и развитие хронической тромбозомии легочной артерии (ТЭЛА) после острого эпизода, частота которой составляет 0,5–2% [8].

В подгруппе ассоциированных ЛГ более 15% пациентов имеют заболевания соединительной ткани (в основном системная склеродермия [СС]) [11]. В развитии ХОБЛ, СС и ТЭЛА важную роль играет как локальное, так и системное воспаление. При ЛГ обнаруживаются воспалительные инфильтраты, состоящие из макрофагов и лимфоцитов, причем поражение артериальных сосудов легких у пациентов с ИЛГ и вторичной ЛГ на фоне заболеваний соединительной ткани зачастую одинаково [3], а назначение противовоспалительной терапии при СС снижало и ЛГ. А у более чем 20% пациентов с ИЛГ выявляются циркулирующие антинуклеарные антитела [2].

Но вопрос, не является ли воспаление тем связующим патогенетическим звеном, объединяющим пациентов с различными формами ЛГ, до сих пор

остаётся без ответа. Также не известно, какую роль играют воспалительные механизмы в развитии ЛГ и, соответственно, можем ли мы использовать лабораторные маркеры воспаления в качестве диагностических критериев различных форм ЛГ. Сравнительные исследования воспалительных механизмов развития заболевания у больных с различными формами ЛГ не только позволят ответить на эти вопросы, но и помогут выявить возможные перспективы использования противовоспалительной терапии в лечении пациентов с ЛГ.

Целью данного исследования было изучение маркеров воспаления у пациентов с различными формами легочной гипертензии.

Материалы и методы исследования

В одноцентровое, сравнительное исследование было включен 51 пациент (21 мужчина и 30 женщин) с различными формами легочной гипертензии, в возрасте 18–75 лет ($49,2 \pm 2,1$ года), с длительностью заболевания от 1 года до 44 лет (в среднем $11,9 \pm 1,2$ года). Критериями включения в исследование являлись: диагноз идиопатической или вторичной легочной гипертензии (ВЛГ); возраст от 18 до 75 лет; мужчины и небеременные женщины. Критериями исключения из исследования были острые воспалительные заболевания, а также хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, клинически значимые сопутствующие заболевания эндокринной, нервной систем, легких, печени, почек, которые, по мнению исследователя, могли помешать проведению работы.

Для проведения исследования пациенты были разделены на четыре группы:

1-я группа – 16 пациентов (5 мужчин и 11 женщин) с идиопатической легочной гипертензией в возрасте 18–55 лет ($36,8 \pm 3,2$) с длительностью заболевания от 2–27 лет ($11,0 \pm 2,0$). Диагноз ИЛГ ставили после исключения всех возможных вторичных причин развития ЛГ;

2-я группа – пациенты с вторичными формами легочной гипертензии, 35 больных (16 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 22 до 75 лет ($53,6 \pm 2,3$) с длительностью заболевания от 1 года до 44 лет ($11,2 \pm 1,5$). В данную группу входили пациенты с легочной гипертензией на фоне:

- системной склеродермии – 12 больных (1 мужчина и 11 женщин) в возрасте от 23 до 70 лет ($54,9 \pm 4,2$) с длительностью заболевания от 5 до 34 лет ($13,4 \pm 2,7$);
- хронической обструктивной болезни легких – 11 больных (8 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 51 до 75 лет ($70,3 \pm 2,6$) с длительностью заболевания от 1 до 25 лет ($9,3 \pm 2,9$);
- тромбоза легочной артерии – 12 больных (7 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 32 до 64 лет ($48,1 \pm 3,5$) с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет ($4,4 \pm 0,8$).

Также проводилось сравнение уровней исследуемых параметров при ИЛГ и ВЛГ в целом (объединенные данные пациентов с СС, ХОБЛ и ТЭЛА).

Диагностика легочной гипертензии, а также стандартная медикаментозная терапия, которую получали пациенты, проводилась в соответствии с Рекомендациями ВНОК по диагностике и лечению ЛГ 2007 года [1]. Все пациенты с ИЛГ и ВЛГ получали стандартное лечение дигидропиридиновыми антагонистами кальция, некоторые принимали антиагреганты и антикоагулянты, при наличии сердечной недостаточности (СН) назначались диуретики. Пациенты с системной склеродермией также получали терапию глюкокортикоидными по 5 мг в пересчете на преднизолон. Все пациенты, включенные в исследование, находились на стационарном лечении в Отделе системных гипертензий Института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России. Тяжесть сердечной недостаточности у больных ИЛГ и ВЛГ определяли по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York heart association – NYHA), модифицированной для больных с ЛГ, и на основании теста 6-минутной ходьбы (рис. 1).

Значимых различий между группами по полу, возрасту, тяжести СН (рис. 1) и длительности заболевания зафиксировано не было. Уровень систолического давления в легочной артерии по данным ЭхоКГ был достоверно ($p < 0,005$) выше у пациентов с ИЛГ (медиана 92,5; 25-й и 75-й перцентили 81,3; 118,8 мм рт. ст.) по сравнению с пациентами остальных групп – с СС (45,0; 38,8, 59,3), ХОБЛ (58,5; 45,0, 64,5) и ТЭЛА (88,0; 40,0, 120,0).

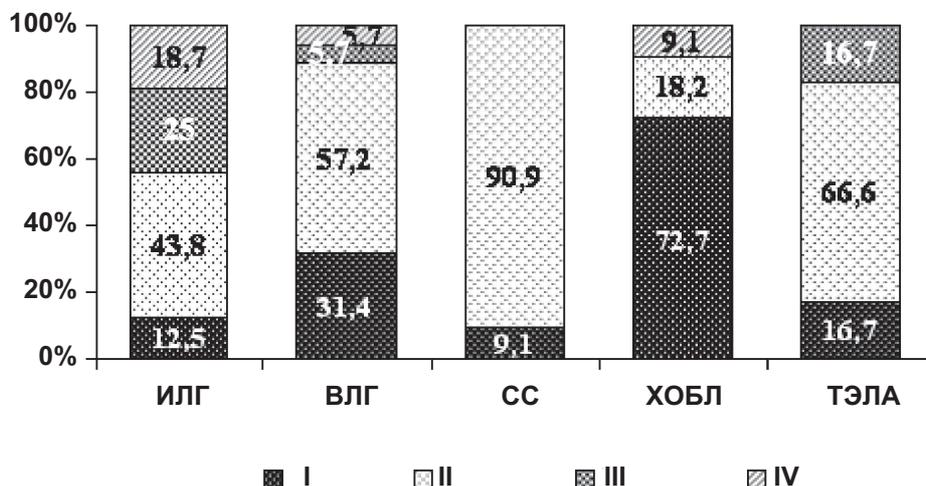


Рис. 1. Тяжесть сердечной недостаточности по классификации NYHA

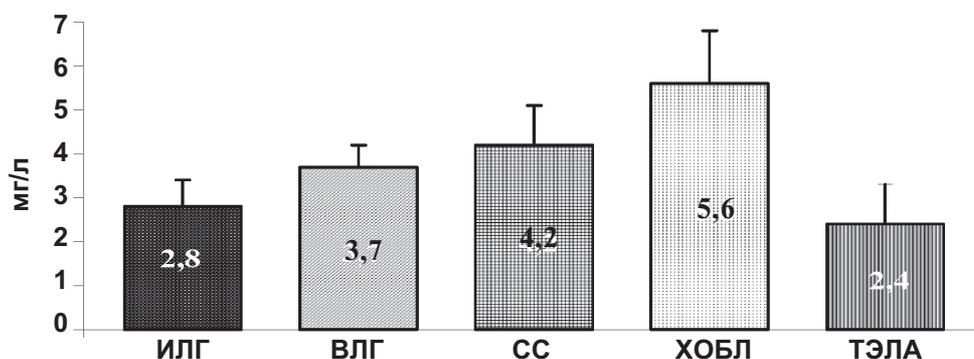


Рис. 2. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови

Содержание цитокинов в периферической крови (пояснения в тексте)

Показатель	ИЛГ	ВЛГ	СС	ХОБЛ	ТЭЛА
ИЛ-1 β (пкг/мл)	2,2 \pm 0,6	1,1 \pm 0,1	1,1 \pm 0,2	1,2 \pm 0,3	0,9 \pm 0,3
ИЛ-6 (пкг/мл)	1,7 \pm 0,4	2,2 \pm 0,3	3,7 \pm 0,7	2,3 \pm 0,6	1,5 \pm 0,2
ИЛ-8 (пкг/мл)	13,1 \pm 3,0	11,5 \pm 0,6	13,9 \pm 1,5	11,5 \pm 1,0	8,9 \pm 1,1
ФНО- α (пкг/мл)	2,0 \pm 0,2	1,4 \pm 0,1	1,6 \pm 0,2	1,2 \pm 0,1	1,2 \pm 0,1
sCD40L (нг/мл)	1,0 0,6; 3,0	1,1 0,5; 2,1	1,0 0,4; 2,1	0,9 0,5; 2,0	1,1 0,4; 2,6
Фракталкин (пкг/мл)	40 20; 200	20 10; 30	20 20; 30	10 10; 30	30 20; 50

Исследование уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в сыворотке крови проводили методом нефелометрии на анализаторе белков крови «Беринг Нефелометр» модели «BNProSpec» производства «Dade-Behring Marburg GmbH» (Германия) с использованием реактивов фирмы «Dade-Behring». Определение уровня интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), sCD40L в периферической крови проводилось методом иммуноферментного анализа на тест-системах «Bender MedSystems» (Австрия), а определение уровня фракталкина – на тест-системах компании «RayBiotech» (США). Детекцию полученных результатов осуществляли на микропланшетном ридере «Tecan Sunrise» (Австрия) при длине волны 450 нм.

Результаты представлены для непараметрических данных в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей, для параметрических данных в виде среднего значения \pm ошибки среднего. Статистическая обработка данных проводилась с использованием параметрических – Т-критерий Стьюдента, критерий Дункана, коэффициент корреляции Пирсона – и непараметрических – критерий Манна-Уитни и коэффициент корреляции Спирмена – методов. Статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью компьютерных программ «SPSS 13,0» и «SAS».

Результаты исследования

Результаты определения высокочувствительного С-реактивного белка приведены на рисунке 2. Как видно из рисунка 2, уровень вчСРБ был повышен в группах ВЛГ, СС и ХОБЛ и составлял 3,7 \pm 0,5, 4,2 \pm 0,9 и 5,6 \pm 1,2 мг/л соответственно.

Результаты исследования содержания цитокинов в периферической крови пациентов с ЛГ представлены в сводной таблице.

Такие показатели, как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α , являются параметрическими параметрами и представлены в виде средних значений, в то время как sCD40L и фракталкин не подчиняются законам нормального распределения и представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей.

Как видно из таблицы, уровень ИЛ-1 β сопоставим во всех группах, за исключением ИЛГ. В данной группе значения ИЛ-1 β в два раза выше (2,2 \pm 0,6 пкг/мл), чем в других группах, и имеют достоверную разницу ($p < 0,05$) с группами ВЛГ (1,1 \pm 0,1 пкг/мл), СС (1,1 \pm 0,2 пкг/мл) и ТЭЛА (0,9 \pm 0,3 пкг/мл) (рис. 3).

На рисунке 4 показано, что наиболее высокий уровень ИЛ-6 (3,7 \pm 0,7 пкг/мл) наблюдается у пациентов с системной склеродермией; при этом различия между группой СС и другими исследуемыми группами являются достоверными ($p < 0,05$).

При оценке уровней ИЛ-8 и sCD40L в различных группах достоверных различий выявлено не было (таблица). Тем не менее необходимо отметить, что уровень ИЛ-8 имеет тенденцию к снижению у пациентов с ТЭЛА по сравнению с пациентами других подгрупп.

Проводя анализ содержания ФНО- α у пациентов разных групп, можно сделать вывод, что средние значения данного параметра у пациентов с различными формами ВЛГ существенного различия не имеют, в то время как у пациентов с ИЛГ наблюдается достоверно ($p < 0,05$) более высокий (2,0 \pm 0,2 пкг/мл) уровень данного показателя по отношению к группам ХОБЛ (1,2 \pm 0,1 пкг/мл) и ТЭЛА (1,2 \pm 0,1 пкг/мл) (таблица и рис. 5).

При исследовании фракталкина достоверных различий между исследуемыми группами по данному параметру не выявлено (таблица). Также в группах наблюдается разброс значений по фракталкину.

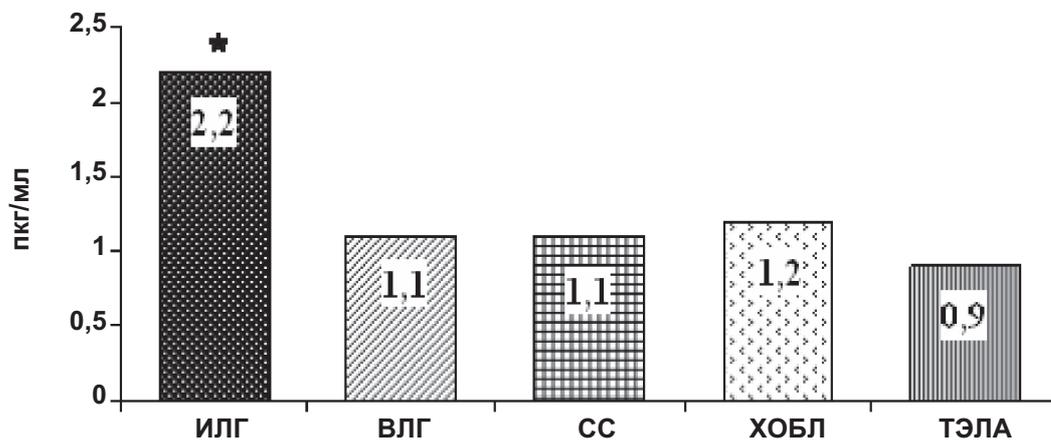


Рис. 3. Уровень интерлейкина-1β в плазме крови (пг/мл)

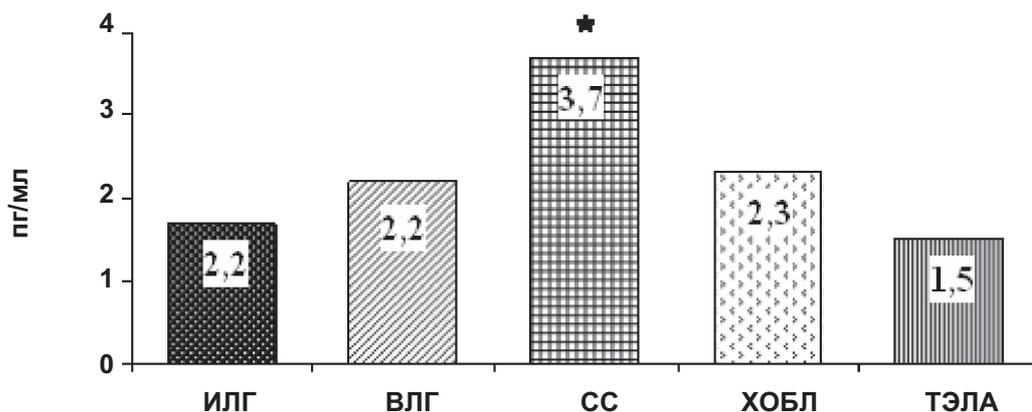
Примечание: * – $p < 0,05$.

Рис. 4. Уровень интерлейкина-6 в плазме крови (пг/мл)

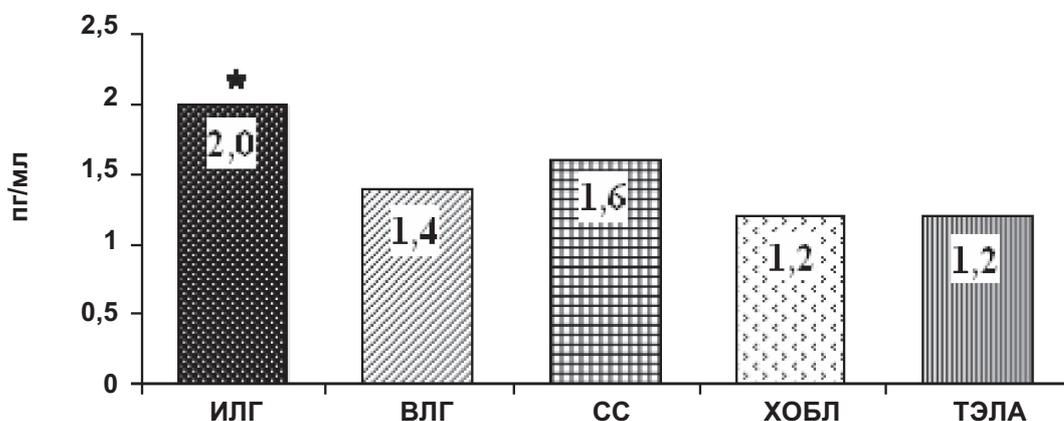
Примечание: * – $p < 0,05$.

Рис. 5. Уровень фактора некроза опухоли-α (пг/мл)

Примечание: * – $p < 0,05$.

Самый большой разброс отмечен в группе ИЛГ, где его значения колеблются от 0,012 до 60,0 нг/мл, и в группе ТЭЛА – от 0,02 до 30,7 нг/мл. В группе ХОБЛ разброс составил от 0,01 до 6,4 нг/мл, а в группе СС разброс значений был значительно ниже, чем в остальных группах: от 0,02 до 1,4 нг/мл. Также необходимо отметить, что наиболее высокие значения уровня фракталкина наблюдаются у пациентов с ИЛГ. Так, у 25% пациентов с ИЛГ уровень фракталкина составил от 0,3 до 60 нг/мл, в то время как в других группах значения были значительно ниже и попадали в данный диапазон лишь у 8,3–9,0% пациентов.

Обсуждение

Несмотря на активные исследования патогенеза легочной гипертензии, детали процесса, приводящего к развитию гипертрофии средней оболочки артерий, пролиферации интимы и фибротических изменений, к утолщению адвентиция и развитию периваскулярных инфильтратов дистальных легочных артерий, остаются неизвестными [12]. Вероятнее всего, легочная гипертензия – многофакторный процесс, и нельзя выделить какой-либо одной причины развития патологических изменений. Основные механизмы, приводящие

к повышению сопротивления легочных сосудов, включают в себя: вазоконстрикцию, ремоделирование сосудистой стенки, проявляющееся как пролиферативными, так и обструктивными изменениями, и тромбообразование [24].

В последнее время было продемонстрировано, что важным патогенетическим компонентом ЛГ является активация воспалительных процессов. Наиболее ярко это выражено у пациентов с ЛГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани, включая системную склеродермию, системную красную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, полимиозит и т. д. В некоторых работах было продемонстрировано, что применение противовоспалительной терапии (циклофосфамид и глюкокортикостероиды) на фоне системной красной волчанки и смешанного заболевания соединительной ткани приводило к улучшению течения ЛГ у некоторых пациентов [12, 21]. При этом необходимо учитывать, что в указанных работах в исследование было включено небольшое количество пациентов, не достаточное для формирования окончательного заключения.

Как известно, СРБ является маркером воспаления и повреждения тканей. При этом СРБ также рассматривается как независимый фактор риска кардиоваскулярной патологии [14], включая системную гипертензию [15]. Также известно, что при ХОБЛ, ключевым патогенетическим компонентом которой является воспалительный процесс, также отмечается повышение СРБ, уровень которого коррелирует с активностью заболевания. Несмотря на то что СРБ неспецифичен именно для ХОБЛ, этот параметр является наиболее часто определяемым лабораторным маркером активности воспалительного процесса при ХОБЛ в клинической практике [18]. Необходимо учитывать, что при ЛГ СРБ имеет и самостоятельное патогенетическое значение. Показано, что он напрямую оказывает влияние на эндотелиальные клетки, снижая экспрессию NO-синтазы и повышая высвобождение эндотелина-1 [24, 25].

В нашем исследовании уровень СРБ достоверно выше ($p < 0,05$) в группе ХОБЛ ($5,6 \pm 1,2$ мг/л) по сравнению с группами ИЛГ ($2,8 \pm 0,6$ мг/л) и ТЭЛА ($2,4 \pm 0,9$ мг/л) (рис. 1). Оценивать уровень СРБ у пациентов с СС (также превышающий пределы нормальных значений) необходимо с крайней осторожностью, так как все эти больные в момент проведения исследования находились на поддерживающей терапии системными глюкокортикостероидами (5 мг в пересчете на преднизолон), что, несомненно, снижало уровень маркеров воспаления. Интересно отметить тот факт, что ранее при исследовании уровня СРБ у пациентов с ХОБЛ с наличием и отсутствием ЛГ было выявлено, что уровень сывороточного СРБ был значительно выше при присоединении ЛГ к ХОБЛ (3,6; 1,4, 13,0 мг/л и 1,8; 0,8, 2,8 мг/л соответственно, $p = 0,03$) [13].

Несмотря на то что СРБ является часто определяемым параметром, в настоящее время практически отсутствуют данные о его концентрации при различных формах ЛГ [7]. Чем является высокий уровень СРБ при ЛГ и ХОБЛ – суммацией продукции данного белка, вызванной наличием ЛГ и ХОБЛ (при этом необходимо учитывать, что при ИЛГ значения СРБ не вышли за пределы нормальных значений), или свидетельством того, что у пациентов с ЛГ, развившейся на фоне ХОБЛ, имеет место отдельный воспалительный фенотип, требующий и отдельного подхода к терапии? В настоящее

время этот вопрос остается неясным. Для ответа на него нужны дополнительные исследования в данном направлении.

При исследовании концентрации ИЛ-1 β выявлено, что в группе ИЛГ значения ИЛ-1 β достоверно выше ($2,2 \pm 0,6$ пкг/мл), чем в группах ВЛГ ($1,1 \pm 0,1$ пкг/мл), СС ($1,1 \pm 0,2$ пкг/мл) и ТЭЛА ($0,9 \pm 0,3$ пкг/мл) (рис. 2). Это совпадает с наблюдениями других авторов, которые продемонстрировали, что при сравнении концентраций ИЛ-1 β в сыворотке периферической крови 29 пациентов с ИЛГ, которым планировалась пересадка легких, 9 пациентов с ЛГ на фоне хронической обструктивной болезни легких и 15 здоровых пациентов при ИЛГ отмечалось значимое повышение уровня ИЛ-1 β (118 ± 36 , 3 ± 1 и 3 ± 1 пкг/мл соответственно, $p < 0,001$). Интересно отметить тот факт, что при выраженных различиях в содержании этих цитокинов уровни ФНО- α в вышеописанных группах достоверно не отличались [9]. В нашей же работе при анализе содержания ФНО- α у пациентов с разными формами ЛГ можно сделать вывод, что у пациентов с ИЛГ наблюдается достоверно ($p < 0,05$) более высокий ($2,0 \pm 0,2$ пкг/мл) уровень данного показателя по отношению к группам ХОБЛ ($1,2 \pm 0,1$ пкг/мл) и ТЭЛА ($1,2 \pm 0,1$ пкг/мл) (рис. 4), при том что группы ВЛГ значимо друг от друга не отличались. Различия в результатах исследований могут быть объяснены малым количеством наблюдений в опубликованных работах, так как ИЛГ является достаточно редкой патологией. Также возможны отличия, обусловленные использованием лабораторных наборов с различной чувствительностью для определения цитокинов (что, кстати, делает невозможным прямое количественное сравнение уровней цитокинов в разных работах).

Несмотря на терапию системными глюкокортикостероидами, нами показано, что наиболее высокий уровень ИЛ-6 ($3,7 \pm 0,7$ пкг/мл) наблюдается у пациентов с системной склеродермией (рис. 3); при этом различия между группой СС и другими исследуемыми группами являются достоверными ($p < 0,05$). Эти наблюдения совпадают с работами ряд авторов, которые рассматривают ИЛ-6 и RANTES (Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted) при ЛГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, даже в качестве возможной мишени для терапевтического воздействия [2].

Процессы воспаления и ремоделирования сосудистой стенки не являются отдельными, они дополняют друг друга, приводя к формированию клинической картины ЛГ. Как известно, при развитии ЛГ вокруг плексиформных поражений обнаруживаются Т- и В-лимфоциты, а также дендритные клетки. В случае ИЛГ были выявлены воспалительные инфильтраты в участках плексиформных изменений у пациентов с тяжелыми формами заболевания [23]. Поэтому в ряду провоспалительных факторов все большее внимание уделяется хемокинам, среди которых при ИЛГ наибольший интерес вызывает фракталкин. Как известно, его особенность состоит в том, что фракталкин (единственное СХЗС-соединение, известное в настоящее время) существует в двух формах – фиксированной и растворимой. В первом случае он экспрессирован на мембране эндотелиальных и эпителиальных клеток и служит в качестве молекулы адгезии. При отсоединении от мембраны клетки фракталкин проявляет активность как хемоаттрактант (в первую очередь для моноцитов и Т-лимфоцитов). Как известно, приток лейкоцитов

зависит от инициального захвата, роллинга, диапедеза клеток через эндотелий и миграции в зону воспаления. Рядом авторов продемонстрировано, что фракталкин не только увеличивает активацию лейкоцитов, но в отличие от других хемокинов влияет на каждый этап каскада лейкоцитарной адгезии [4].

В нашей работе при исследовании фракталкина достоверных различий между исследуемыми группами по данному параметру выявлено не было. Необходимо отметить, что наиболее высокие значения уровня фракталкина наблюдаются у пациентов с ИЛГ (таблица). Важно отметить тот факт, что из 51 человека, включенного в исследование, определяемым ($\geq 0,15$ нг/мл) уровень фракталкина оказался всего у 14 пациентов, из них 7 входили в группу пациентов с ИЛГ (50%). При этом у 25% пациентов с ИЛГ уровень фракталкина составлял от 0,3 до 60 нг/мл, в то время как в других группах значения были значительно ниже и попадали в данный диапазон лишь у 8,3–9,0% пациентов. Необходимо отметить, что повышение фракталкина у пациентов прямо коррелировало ($p=0,6$; $p<0,01$) с уровнем такого маркера воспаления, как ФНО- α . Этот факт является примечательным, так как в ряде работ ранее было показано, что экспрессия связанного с мембраной фракталкина индуцируется на эндотелиальных клетках провоспалительными цитокинами, такими как интерферон-гамма, интерлейкин-1 β и ФНО- α [6]. Также гладкомышечные клетки при участии металлопротеиназы высвобождают растворимую форму фракталкина, который служит в данном случае хемоаттрактантом. Эти процессы усиливаются при наличии в среде интерферона- γ и ФНО- α [16].

Таким образом, учитывая полученные нами данные, можем предположить, что фракталкин способен выступать в качестве не только еще одного маркера активности воспалительного процесса, но и важного фактора патогенеза легочной гипертензии. Дальнейшие работы требуются для того, чтобы определить возможность использования фракталкина как мишени для терапевтического воздействия при ИЛГ. Это является актуальной задачей, так как в настоящее время уже получены данные о том, что ряд соединений (например, ресвератрол) снижает экспрессию фракталкина на эндотелиальных клетках, индуцированную ФНО- α [17]. В результате проведенных нами исследований можно заключить, что в патогенезе ЛГ важная роль отводится воспалительным механизмам (повышение ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , СРБ, фракталкина). При этом характеристики воспалительного процесса при ИЛГ отличаются от таковых при ассоциированных формах ЛГ (увеличение уровня ИЛ-1 β и ФНО- α при ИЛГ; ИЛ-6 при СС и СРБ при ХОБЛ, тенденция к увеличению уровня фракталкина при ИЛГ). Можно предположить на этом основании, что фенотипы воспаления при ИЛГ и ассоциированных формах ЛГ различаются, и дальнейшие работы должны продемонстрировать возможность использования этих различий для дифференциальной диагностики различных форм ЛГ и выработки дифференцированных подходов к терапии легочной гипертензии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению легочной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (6). – Приложение 2.
2. Serag A. R. Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted chemokine and interleukin-6 in rheumatic

pulmonary hypertension, targets for therapeutic decisions / A. R. Serag, S. M. Hazaa [et al.] // Eur. j. cardiothorac surg. – 2010. – V. 37. – P. 853–858.

3. Dorfmuller P. Inflammation in pulmonary arterial hypertension / P. Dorfmuller, F. Perros, K. Balabanian [et al.] // Eur. respir. j. – 2003. – V. 22. – P. 358–363.

4. Fong A. M. Fractalkine and CX3CR1 mediate a novel mechanism of leukocyte capture, firm adhesion, and activation under physiologic flow / A. M. Fong, L. A. Robinson, D. A. Streeber [et al.] // J. exp. med. – 1998. – V. 188. – P. 1413.

5. Galie N. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / N. Galie, M. Hoeper, M. Humbert // Eur. respir. j. – 2009. – V. 34. – P. 1219–1263.

6. Garcia G. E. NF-kappaB-dependent fractalkine induction in rat aortic endothelial cells stimulated by IL-1beta, TNF-alpha, and LPS / G. E. Garcia, Y. Xia, S. Chen [et al.] // J. leukoc. biol. – 2000. – V. 67, № 4. – P. 577–584.

7. Heresi G. Biomarkers in pulmonary hypertension / G. Heresi, R. Dweik // PVRI review. – 2010. – V. 2, № 1. – P. 12–16.

8. Hoeper M. M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension / M. M. Hoeper, E. Mayer, G. Simonneau, L. J. Rubin // Circulation. – 2006. – Vol. 113, № 16. – P. 2011–2020.

9. Humbert M. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension / M. Humbert, G. Monti, F. Brenot [et al.] // Am. j. respir. crit. care med. – 1995. – V. 151, № 5. – P. 1628–1631.

10. Humbert M. Cellular and molecular patho-biology of pulmonary arterial hypertension / M. Humbert, N. W. Morrell, S. L. Archer [et al.] // J. am. coll. cardiol. – 2004. – V. 43. – P. 13–24.

11. Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry / M. Humbert, O. Sitbon, A. Chauvat [et al.] // Am. j. respir. crit. care med. – 2006. – V. 173, № 9. – P. 1023–1030.

12. Jais X. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases / X. Jais, D. Launay, A. Yaici [et al.] // Arthritis rheum. – 2008. – V. 58, № 2. – P. 521–531.

13. Joppa P. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension / P. Joppa, D. Petrasova, B. Stancak, R. Tkacova // Chest. – 2006. – V. 130, № 2. – P. 326–333.

14. Lagrand W. K. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? / W. K. Lagrand, C. A. Visser, W. T. Hermens [et al.] // Circulation. – 1999. – V. 100. – P. 96–102.

15. Lakoski S. G. The relationship between blood pressure and C-reactive protein in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) / S. G. Lakoski, M. Cushman, W. Palmas [et al.] // J. am. coll. cardiol. – 2005. – V. 46. – P. 1869–1874.

16. Ludwig A. Fractalkine is expressed by smooth muscle cells in response to IFN-gamma and TNF-alpha and is modulated by metalloproteinase activity / A. Ludwig, T. Berkhout, K. Moores [et al.] // J. immunol. – 2002. – V. 168, № 2. – P. 604–612.

17. Moon S. O. Resveratrol suppresses tumor necrosis factor-alpha-induced fractalkine expression in endothelial cells / S. O. Moon, W. Kim, M. J. Sung [et al.] // Mol. pharmacol. – 2006. – V. 70, № 1. – P. 112–119.

18. Patel A. R. The potential value of biomarkers in diagnosis and staging of COPD and exacerbations / A. R. Patel, J. R. Hurst, J. A. Wedzicha // Semin. respir. crit care med. – 2010. – V. 31, № 3. – P. 267–275.

19. Peacock A. J. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension / A. J. Peacock, N. F. Murphy, J. J. McMurray [et al.] // Eur. respir. J. – 2007. – V. 30, № 1. – P. 104–109.

20. Rich S. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study / S. Rich, D. R. Dantzker, S. M. Ayres [et al.] // Ann. intern. med. – 1987. – V. 107. – P. 216–223.

21. Sanchez O. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension / O. Sanchez, O. Sitbon, X. Jaïs [et al.] // Chest. – 2006. – V. 130, № 1. – P. 182–189.

22. Thabut G. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation / G. Thabut, G. Dauriat, J. B. Stern [et al.] // Chest. – 2005. – V. 127, № 5. – P. 1531–1536.

23. Tuder R. M. Exuberant endothelial cell growth and element of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension / R. M. Tuder, B. Groves, D. B. Badesch, N. F. Voelkel // Am. j. pathol. – 1994. – V. 144. – P. 275–285.

24. Venugopal S. K. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells / S. K. Venugopal, S. Devaraj, I. Yuhanna [et al.] // Circulation. – 2002. – V. 106. – P. 1439–1441.

25. Verma S. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein / S. Verma, S. H. Li, M. V. Badiwala [et al.] // Circulation. – 2002. – V. 105. – P. 1890–1896.

Поступила 01.10.2010

В. Н. НЕЛЮБИН¹, В. П. МУДРОВ¹, Р. И. СЕПИАШВИЛИ²

МЕСТНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ HELICOBACTER PYLORI И ВИРУСАМИ ГЕРПЕСА

¹*НУЗ Центральная клиническая больница № 6 ОАО «РЖД»,
Россия, 109388, г. Москва, ул. Шоссейная, 43, тел. (495) 354-87-47. E-mail: vlnelyubin@mail.ru;*

²*Институт иммунофизиологии,
Россия, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, 4*

Обследовано 32 пациента с воспалительными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки. Методом ПЦР исследовали биоптаты из неизменной слизистой оболочки (СО) и краевой зоны воспаления, а также мононуклеарные клетки периферической крови (МНК). Определяли наличие *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и вирусов группы герпеса. Экспрессию мРНК цитокинов: ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18, ИФН-γ, ФНО-α – определяли методом ПЦР в реальном времени. Результаты исследования биопсийного материала СО показали высокую частоту обнаружения (до 80%) патогенных штаммов *H. pylori* и вирусов герпеса (ЭБВ, ВГЧ-6, -7, -8) в различных сочетаниях. В зависимости от типа инфицирования (бактериальное, вирусное, смешанное) наблюдается различный спектр и уровень экспрессии мРНК цитокинов. При моноинфекции (бактериальной или вирусной) местная иммунная реакция развивается преимущественно по Th 1-му типу, при микст-инфекции – по Th 1-му и Th 2-му типам одновременно. В таких случаях необходим выбор адекватной антибактериальной и противовирусной терапии с индивидуальным подбором иммуномодуляторов.

Ключевые слова: ЖКТ, *H. pylori*, герпес-вирусы, цитокины, мРНК.

V. N. NELYUBIN¹, V. P. MUDROV¹, R. I. SEPIASHVILI²

LOCAL REGULATION OF IMMUNE RESPONSE ON GASTRODUODENAL PATHOLOGY, STIPULATED HELICOBACTER PYLORI AND HERPESVIRIDAE

¹*Central hospital № 6 of the Russian railways JSC,
Russia, 109388, Moscow, Shosseynaya str., 43, tel. (495) 354-87-47. E-mail: vlnelyubin@mail.ru;*

²*Institute of immunophysiology,
Russia, 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 4*

It was investigated 32 patients with the inflammatory diseases of stomach and duodenum. Biopsies from the normal mucous, from the zone of inflammation and the mononuclear cells of the peripheral blood (PBMC) was investigated by polymerase chain reaction (PCR). It was determined the presence of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) and Herpesviridae. Expression of mRNA of cytokines: IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-18, IFN-γ, TNF-α was detected by real time PCR. Results of investigation biopsies was revealed high frequency finding (80%) pathogenic stamms of *H. pylori* and Herpesviridae (EBV, HHV-6, HHV-7, HHV-8) in various combinations. In dependency of infection's type (bacterial, viral, mixed) different spectrum and level of mRNA citikines expression was observed. In mono-infection (bacterial or viral) it develop on Th 1- type, in mixt-infection – on Th 1 and Th 2 types simultaneously. In this cases it is necessary to select the adequate tactics of treatment with the designation both of antibacterial and antiviral medication with the individual selection of immunomodulators.

Key words: GUT, *H. pylori*, Herpesviridae, citokines, mRNA.

Эпидемиологическими исследованиями последних лет установлено, что в развитии хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, гастродуоденальной области в частности, помимо основного этиологического фактора *Helicobacter pylori*

(*H. pylori*) [1, 2, 4] принимают участие вирусы группы герпеса (Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, Human herpes virus VI, VII). Выраженность воспалительных и деструктивных изменений слизистой оболочки при данной патологии коррелирует с наличием агрессивных