

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А.Д. Комлев, А.И. Кузьяев, Л.Г. Соболева, Г.М. Ласкин, В.И. Павлова*

Отдел пульмонологии и аллергологии Всероссийского центра экстренной радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России.

*Кафедра пульмонологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Росздрава, Россия.

SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH THE PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

A.D. Komlev, A.I. Kuzjaev, L.G. Soboleva, G.M. Laskin, V.I. Pavlova*

Department of pulmonology and allergology of the Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of the Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters.

*Department of pulmonology of St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2010 г.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — системное нарушение, которое связано с увеличением уровня воспалительных белков в большом круге кровообращения.

Проведено исследование степени системного воспаления, характеризующееся уровнем циркулирующих С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкина 6 (IL-6) у больных ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией и без нее.

Выявленное у больных с ХОБЛ увеличение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) связано с более высокими уровнями СРБ и ФНО- α . Это может указывать на патогенетическую роль системного воспаления в патогенезе легочной артериальной гипертензии у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, СРБ, ФНО- α , IL-6, легочная артериальная гипертензия, системное воспаление.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is associated with extrapulmonary effects, including systemic inflammation which is connected with increase in inflammatory markers in the systemic circulation.

To estimate changes of the systemic inflammation we analyzed the blood for circulating level of C-reactive protein (CRP), the tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin 6 (IL-6) in patients COPD with a pulmonary arterial hypertension and without it.

In the group of patients with COPD, who had pulmonary hypertension, compared with the group of patients, with normal pulmonary artery pressure was significantly higher levels of CRP and TNF- α . These finding provide further support for pathogenetic role of a system inflammation in development of pulmonary hypertension in patients with COPD.

Key words: COPD, CRP, TNF- α , IL-6, pulmonary arterial hypertension, systemic inflammation.

Введение: Легочная артериальная гипертензия развивается у значительной части больных с ХОБЛ в ходе прогрессирования болезни, что приводит к увеличению частоты осложненного течения заболевания и летальности [1]. В прошлое десятилетие было оспорено традиционное представление о гипоксемии и эмфиземе как основных причинах вызывающих легочную артериальную гипертензию у больных ХОБЛ [2]. Действительно, структурные и функциональные изменения в легочных артериях были выявлены у пациентов без гипоксемии в начальных стадиях болезни [3]. У больных с легкой и умеренной степенью тяжести ХОБЛ гистопатологические исследования [4] показали воспалительные инфильтраты в стенке легочных артерий. Кроме того, экспериментальные данные позволили предположить, что некоторые воспалительные белки играют важную роль в физиологии и регулировании

давления в легочной артерии (СДЛА) [5]. Впоследствии концепция хронического воспаления как одного из ключевых факторов, вовлеченных в изменения малого круга кровообращения, была подтверждена [6].

У больных ХОБЛ, помимо наличия хронического местного воспаления в бронхах и легочной паренхиме, имеются признаки системного воспаления, проявляющиеся в повышении уровня С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли (ФНО- α) и интерлейкина-6 (IL-6) в крови [7]. Но потенциальная роль системного воспаления в патогенезе легочной артериальной гипертензии, вторичной по отношению к ХОБЛ, до конца не установлена (7). В то же время, связь между уровнем циркулирующих ФНО- α , СРБ, IL-6 и СДЛА была установлена у пациентов с другими патологическими состояниями — при первичной легочной артериальной гипертензии, хронической тромбоэмбо-

лической болезни, коллагенозах. В настоящее время прогностическая значимость определения уровня СРБ оценивается в многофокусном исследовании у больных с легочной артериальной гипертензией [8]. Если концепция взаимоотношения между уровнями системных воспалительных агентов и СДЛА применима к пациентам с ХОБЛ, можно ожидать их более высокий циркулирующий уровень у больных с легочной артериальной гипертензией по сравнению с больными без нее.

Цель исследования. Целью исследования была оценка степени системного воспаления отраженного

Результаты исследования. Нами обследованы 43 пациента (41 мужчина и 2 женщины) с ХОБЛ, средний возраст $56,0 \pm 10,5$; длительность курения составила $28,4 \pm 23,1$ пачек/лет. Ни один из пациентов не имел профессиональных вредностей. Легочная артериальная гипертензия выявлена у 19 пациентов (СДЛА $47,7 \pm 14,7$ мм рт. ст.) и отсутствовала у 24 (СДЛА $22,1 \pm 5,8$ мм рт. ст.). По демографическим данным и индексу массы тела различий между пациентами с легочной артериальной гипертензией и без нее не было (табл. 1).

Таблица 1

Демографические данные больных ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией и без нее

Показатели	Систолическое давление в легочной артерии		p
	менее 35 мм рт. ст.	35 и более мм рт. ст.	
Пациенты	24	19	
Мужчины	23	18	
Женщины	1	1	
Возраст (лет)	$54,0 \pm 10,5$	$58,1 \pm 8,3$	0,082
Длительность ХОБЛ (анамнестически)	$16,5 \pm 13,4$	$18,1 \pm 8,3$	0,664
Стаж курения пач./лет	$21,4 \pm 19,6$	$33,8 \pm 29,1$	0,151
Индекс массы тела кг/м ²	$24,6 \pm 5,6$	$22,9 \pm 6,0$	0,352

в уровнях циркулирующих СРБ, ФНО- α и IL-6 у пациентов страдающих ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией и без нее.

Материалы и методы исследования. 43 пациента с диагнозом ХОБЛ обследованы стационарно на базе пульмонологического отдела ВЦЭРМ им. А.М. Никиторова МЧС России.

Критериями исключения из исследования были дыхательные нарушения при рецидивирующих тромбоэмболиях легочной артерии, систолической или диастолической дисфункции левого желудочка, раке легкого, системных аутоиммунных заболеваниях, тяжелой эндокринной, печеночной и почечной патологии.

Скоростные и объемные показатели функции легких определяли методом бодиплетизмографии с помощью аппарата Master Screen Body фирмы Jaeger.

Давление в легочной артерии (систолическое) оценивали эхокардиографически (VIVID 7 DE).

Измерение уровней СРБ, ФНО- α и IL-6 проводили у всех пациентов в день исследования функции внешнего дыхания и определения давления в легочной артерии. ФНО- α и IL-6 определяли методом ИФА с использованием наборов ООО «Цитокин» СПб.

По уровню давления в легочной артерии пациенты были разделены на 2 группы:

1-я группа состояла из больных с систолическим давлением равным и выше 35 мм рт. ст., 2-я группа с систолическим давлением менее 35 мм рт. ст.

Для оценки связи между показателями использованы коэффициенты линейной корреляции Пирсона (r). Достоверность различий и корреляционных связей считали установленной при $p < 0,05$. Статистический анализ проведен с использованием пакета программ MS Office, MS Excel, Statistica for Window XP (Version 6.0).

Также не было выявлено различий между этими двумя группами при исследовании функции внешнего дыхания (табл. 2).

У больных с легочной артериальной гипертензией и без нее статистически (табл. 2) не было выявлено различий между объемом форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ₁) и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) ($p = 0,052$ и $p = 0,054$ соответственно). Анализ газов крови (табл. 2) показал значительное снижение PaO₂ у больных с легочной артериальной гипертензией по сравнению с больными без нее ($p = 0,011$).

У больных с ХОБЛ без легочной артериальной гипертензии ($n = 24$) левожелудочковая фракция изгнания была равна $58,3 \pm 8,9\%$, при этом в анамнезе у 12 пациентов имелась клинически подтвержденная ишемическая болезнь сердца. В качестве базисной терапии все пациенты использовали ингаляционные бронхолитические средства, 14 из этих больных применяли β_2 агонисты, 17 больных — антихолинергические средства и 9 больных ингаляционные кортикостероиды. Длительная оксигенотерапия на дому применялась двумя пациентами.

У больных ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией ($n = 19$) левожелудочковая фракция изгнания была равна $59,3 \pm 8,3\%$, 11 пациентов страдали сопутствующей ишемической болезнью сердца. В качестве патогенетической терапии 11 больных ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией применяли ингаляционные β_2 агонисты, 14 пациентов использовали антихолинергические средства, 5 — топические кортикостероиды. Длительная оксигенотерапия на дому применялась тремя пациентами.

Анализ результатов исследования СРБ, ФНО- α и IL-6 у больных ХОБЛ с легочной артериальной ги-

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания и газов артериальной крови у больных с ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией и без нее

Показатели	Систолическое давление в легочной артерии		р
	< 35 мм. рт. ст.	≥ 35 мм. рт. ст.	
ОФВ ₁ % от должного	51,1±16,7	40,3±18,4	0,052
ФЖЕЛ, % от должного	74,3±20,0	61,9±20,3	0,054
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ %	54,5±12,2	52,2±14,3	0,586
ООЛ, % от долж.	180,9±46,5	168,3±72,2	0,509
ОЕЛ, % от долж.	111,4±14,9	102,1±36,5	0,302
РаО ₂ , кПа	9,1±2,0	7,5±2,1	0,011
РаСО ₂ , кПа	5,8±0,9	6,3±1,6	0,189

Примечание: ОФВ — объем форсированного выдоха.

пертензии и без нее показал, что уровни СРБ и ФНО-α были значительно выше у больных с легочной артериальной гипертензией по сравнению с больными без легочной артериальной гипертензии. Показатель СРБ у больных с легочной артериальной гипертензией в среднем равнялся 3,6 мг/л по сравнению с больными без легочной артериальной гипертензии — 1,8 мг/л, $p=0,034$; ФНО-α в соответственно 4,2 пг/мл по сравнению с 3,1 пг/мл, ($p=0,042$). При этом не было выявлено различий между двумя этими группами по уровню IL-6 (соответственно 10,4 пг/мл и 10,5 пг/мл, $p=0,651$).

Наблюдалась определенная линейная взаимосвязь между уровнем СРБ и СДЛА в группе всех обследованных больных ХОБЛ ($r=0,337$; $p=0,027$). Значительной взаимосвязи между уровнем ФНО-α или IL-6 и СДЛА не было выявлено (табл. 3).

новным фактором формирования легочной артериальной гипертензии у пациентов с ХОБЛ является гипоксемия, но она была оспорена тем фактом, что структурные и функциональные изменения в легочных артериях были также выявлены у пациентов без гипоксемии в начальных стадиях ХОБЛ [3]. Это позволило предположить [1], что воспаление может быть одним из ключевых механизмов, вовлеченных в ремоделирование легочных сосудов. Действительно, воспалительные инфильтраты были выявлены в стенках легочных артерий у больных на ранних стадиях ХОБЛ [4]. Неоднократно сообщалось, что оксидативный стресс, вызванный табачным дымом, приводит к местному повышению синтеза провоспалительных цитокинов [9]. Кроме того, местные воспалительные процессы в легких и системное воспаление являются одной из ключевых особенностей ХОБЛ [7]. Однако потенциаль-

Таблица 3

Маркеры системного воспаления у пациентов ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией и без нее

Показатель	менее 35 мм. рт. ст.	≥ 35 мм. рт. ст.	р
ФНО-α (пг/мл)	3,1±0,5	4,2±0,3	$p=0,042$
СРБ (мг/л)	1,8±0,3	3,6±0,4	$p=0,034$
IL-6 (пг/мл)	10,4±2,0	10,5±2,1	$p=0,651$

* $p < 0,05$

Обсуждение. Результаты проведенного исследования указывают на потенциальное значение системного воспаления у больных с ХОБЛ, имеющих легочную артериальную гипертензию. Наши данные показали, что больные ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией имеют повышенный уровень СРБ и ФНО-α по сравнению с больными имеющими нормальный уровень СДЛА. Известно, что уровень воспалительных биологически активных веществ повышен при многих заболеваниях, сопровождающихся легочной артериальной гипертензией, таких как первичная легочная артериальная гипертензия, тромбоэмболическая болезнь и заболевания соединительной ткани (7). Наши данные позволяют предположить, что системное воспаление может быть связано с легочной артериальной гипертензией у больных с ХОБЛ. В прошлое десятилетие доминировала концепция, что ос-

ная роль системного воспаления в малом кругу кровообращения у больных ХОБЛ изучена недостаточно. Многие данные указывает на то, что уровень циркулирующего СРБ является независимым фактором риска для сердечно-сосудистых болезней, включая системную артериальную гипертензию [1]. Имеются предположения, что СРБ может оказывать модулирующее действие на эндотелиальные клетки. У человека СРБ уменьшает эндотелиальную экспрессию синтеза оксида азота и увеличивает продукцию эндотелина-1. У больных со значимой системной артериальной гипертензией уровень СРБ коррелирует с микроальбуминурией, которая является следствием эндотелиальной дисфункции в почках. Предполагается, что СРБ может внести вклад в эндотелиальную дисфункцию и привести к сосудистой модернизации и увеличению сосудистого сопротивления в большом круге кровообра-

ращения. Однако остается вопрос, может ли СРБ вызывать подобные патологические процессы в системе легочного кровообращения. У больных с болезнью Гоше уровень СРБ отражает наличие легочной артериальной гипертензии [1].

ФНО- α является провоспалительным цитокином с мощным модулирующим воздействием на малый круг кровообращения. В экспериментальных исследованиях показано, что ФНО- α увеличивает легочную сосудистую реактивность [1], уменьшает продукцию простаглицина в гладких мышечных клетках легочной артерии и увеличивает активность фактора активации тромбоцитов, участвующего в легочной вазоконстрикции при эмфиземе. Экспериментальные данные указывают на важную роль ФНО- α в легочной сосудистой физиологии. Однако клинические исследования, посвященные потенциальной связи между ФНО- α и малым кругом кровообращения, дают противоречивые результаты. Повышенный уровень ФНО- α были доказаны у больных с легочной артериальной гипертензией, вызванной хронической тромбоэмболической болезнью. В то же время в других исследованиях не выявлено корреляции между уровнем ФНО- α и легочным сосудистым сопротивлением у таких пациентов. Полученные нами данные показали более высокий средний уровень ФНО- α у больных ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией по сравнению с больными без неё.

IL-6 был исследован нами потому, что он осуществляет передачу сигналов для экспрессии СРБ печеню и является независимым фактором риска формирования сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Некоторые исследования указывают на потенциальную роль IL-6 в формировании тяжелой первичной легочной гипертензии и легочной артериальной гипертензии, связанной с болезнями соединительной ткани. Однако литературных данных посвященных потенциальной роли IL-6 в легочной вторичной артериальной гипертензии при ХОБЛ мы не нашли. По нашим данным, уровень IL-6 не различался у больных ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией и без нее. По литературным данным. [14] средний уровень IL-6 у больных с ХОБЛ был намного ниже, чем у больных с первичной легочной гипертензией (средний уровень IL-6 равен $66,0 \pm 2,0$ пг/мл).

Возникает несколько вопросов к результатам нашего исследования:

а) является ли увеличение уровня СРБ и ФНО- α одним из факторов повышения СДЛА или легочная гипертензия увеличивает уровень циркулирующих СРБ и ФНО- α ,

б) мы не можем исключить возможность того, что отношение между СРБ, ФНО- α и СДЛА — интересный, но только сопутствующий признак. Хотя множество экспериментальных исследований свидетельствуют о важной роли воспалительных факторов в физиологии малого круга кровообращения.

Вопрос о том, могла ли гипоксемия повлиять на уровень СРБ и ФНО- α , остается неясным. В то же время в работе [14], авторы показали, что искусствен-

ная гипоксемия, которой в течение 3 дней подвергались здоровые лица, не сопровождалась изменением уровня СРБ и ФНО- α , но отчетливо приводила к повышению уровня IL-6. Нами не выявлено различий в распространенности выраженной гиперинфляции между пациентами с легочной артериальной гипертензией и без нее. Необходимо учесть, что наше исследование основано только на величине систолического давления в легочной артерии и не учитывает других показателей гемодинамики малого круга кровообращения. Кроме того, однократное исследование маркеров воспаления, возможно, не отражает их соотношение с величиной легочной гипертензии в течение длительного времени. Проведенное нами исследование не дает полной информации о связи между системным воспалением и СДЛА, что позволяет трактовать наши результаты как гипотезу.

Заключение. Результаты исследования выявили факт возможной взаимосвязи увеличения СДЛА у больных с ХОБЛ с более высоким серологическим уровнем СРБ и ФНО- α , что не исключает возможность патогенетической роли системного воспаления в патогенезе легочной артериальной гипертензии при этом заболевании. В связи с чем для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eid, A.A, Ionescu, A.A, Nixon, L.S, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164, 1414–1418.
2. Wright, J.L., Levy R.D, Churg, A. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax* 2005; 60, 605–609.
3. Barbera J.A., Riverola A, Roca, J, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149, 423–429.
4. Peinado, V.I., Barbera, J.A., Abate, P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 159, 1605–1611.
5. Fujita M., Shannon J.M., Irvin C.G., et al. Overexpression of tumor necrosis factor-produces an increase in lung volumes and pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2001; 280, L39–L49.
6. Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley, P.M.A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163, 1256–1276.
7. Barbera J.A., Peinado V.I., Santos, S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21, 892–905.

8. *Cracowski J.L., Yaici A., Sitbon O, et al.* Evaluation pronostique de biomarqueurs dans l'hypertension arterielle pulmonaire. *Rev. Mal. Respir.* 2004; 21, 1137–1143.
9. *MacNee W.* Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2, 50–60.
10. *Lakoski S.G., Cushman M., Palmas W. et al.* The relationship between blood pressure and C-reactive protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46, 1869–1874.
11. *Elstein D., Nir A., Klutstein M., et al.* C-reactive protein and NT-proBNP as surrogate markers for pulmonary hypertension in Gaucher disease. *Blood Cells Mol. Dis.* 2005; 34, 201–205.
12. *Stevens T., Janssen P.L., Tucker, A.* Acute and long-term TNF- α administration increases pulmonary vascular reactivity in isolated rat lungs. *J. Appl. Physiol.* 1992; 73, 708–712.
13. *Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J., et al.* Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101, 1767–1772.
14. *Klasen T., Olsen N.V., Poulsen T.D., et al.* Hypoxemia increases serum interleukin-6 in humans. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol* 1997; 76, 480–482.