

судистых заболеваний в г. Красноярске : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 1996. – 22 с.

10. Рагульская М.В. Связь периодических процессов в организме человека, обусловленных ритмикой внешней среды, с вариациями магнитного поля Солнца // Биомед. техника и радиоэлектроника. – 2004. – № 1/2. – С. 3–8.

11. Серпов В.Ю. Безопасность жизнедеятельности человека в зонах геофизических аномалий Европейской России. – СПб. : Мед. пресса, 2005. – 128 с.

12. Фатхутдинова Л.М. Влияние электромагнитных полей частотой до 400 кГц на нервную систе-

му // Мед. труда и пром. экол. – 2001. – № 9. – С. 20–22.

13. Binhi V. Stochastic dynamics of magnetosomes and a mechanism of biological orientation in the geomagnetic field // Bioelectromagnetics. – 2006. – Vol. 27, N 1. – P. 58–63.

14. Binhi V., Blackman C. Analysis of the structure of magnetic fields that induced inhibition of stimulated neurite outgrowth // Bioelectromagnetics. – 2005. – Vol. 26, N 8. – P. 684–689.

15. Engstrum S., Bowman J. Magnetic resonances of tons in biological systems // Bioelectromagnetics. – 2004. – Vol. 25, N 1. – P. 620–630.

УДК 616.24-36.12-085.234

**И.А. Маркова, А.Д. Комлев,
А.И. Кузьев, М.В. Колосова**

СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ЛИКВИДАТОРОВ ПОСЛЕДСТВИЙ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

Исследован механизм развития диффузного пневмосклероза и эндотелиита системы легочной артерии у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС. Радиационное (ингаляционное) поражение легких вносило дополнительный вклад в развитие системного воспаления. Изучена степень системного воспаления, отражаемого уровнями циркулирующих С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкина-6 у ЛПА на ЧАЭС, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с легочной артериальной гипертензией и без нее. Выявленное у ЛПА, больных с ХОБЛ, более частое увеличение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) коррелировало с более высокими уровнями СРБ и ФНО- α . Это может указывать на патогенетическую роль системного воспаления в патогенезе легочной артериальной гипертензии у больных с ХОБЛ.

Ключевые слова: ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС, хроническая обструктивная болезнь легких, легочная артериальная гипертензия, системное воспаление.

Введение

Легочная артериальная гипертензия развивается у значительной части больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в ходе прогрессирования болезни, что приводит к увеличению частоты осложненного течения заболевания и летальности [10]. В прошлое десятилетие были оспорены традиционные представления о гипоксемии и эмфиземе, как основных причинах, вызывающих легочную артериальную гипертензию у больных с ХОБЛ [18]. Действительно, структурные и функциональные изменения в легочных артериях были выявлены у пациентов без гипоксемии в начальных стадиях болезни [14]. У больных с легкой и умеренной степенью тяжести ХОБЛ результаты гистологических исследований [9] показали наличие

воспалительных инфильтратов в стенках легочных артерий. Кроме того, существующие экспериментальные данные позволили предположить, что некоторые воспалительные белки играют важную роль в физиологии и регулировании давления в легочной артерии (СДЛА) [6]. Впоследствии концепция хронического воспаления, как одного из ключевых факторов, вовлеченных в изменения малого круга кровообращения, подтвердилась.

У больных с ХОБЛ, помимо наличия хронического местного воспаления в бронхах и легочной паренхиме, также имеются признаки системного воспаления, проявляющиеся в увеличении уровней С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови. Однако потенциальная роль сис-

темного воспаления в патогенезе легочной артериальной гипертензии, вторичной по отношению к ХОБЛ, до конца не установлена [5]. В то же время, связь между циркулирующими уровнями ФНО- α , СРБ, ИЛ-6 и СДЛА была описана у пациентов с другими патологическими состояниями – при первичной легочной артериальной гипертензии, хронической тромбоэмболической болезни, коллагенозах. В настоящее время прогностическая значимость определения уровня СРБ оценивается в многофокусном исследовании у больных с легочной артериальной гипертензией. Если концепция взаимоотношения между уровнями системных воспалительных агентов и СДЛА применима к пациентам с ХОБЛ, то можно ожидать их более высокий циркулирующий уровень у больных с легочной артериальной гипертензией по сравнению с больными без нее.

Кроме того, необходимо отметить, что у лиц, перенесших острое радиационное облучение, длительное время сохраняются явления системного эндотелиита, что показали в своей работе R.P. Hill и соавт. [7].

К.А. Сысоевым и соавт. было найдено достоверное повышение уровня медиаторов воспаления у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС) в отдаленный период по сравнению с контрольной группой, что сочеталось с увеличением частоты сердечно-сосудистых заболеваний среди ЛПА [2]. И.Б. Бычкова и соавт. показали, что даже малые дозы радиоактивного облучения вызывают необратимые изменения в сосудистом эндотелии, способствующие развитию различной сердечно-сосудистой патологии [1].

Все вышесказанное позволяет предположить, что у страдающих ХОБЛ ЛПА на ЧАЭС при формировании легочной артериальной гипертензии происходит суммация воспалительного поражения системы легочной артерии как от воздействия системного воспаления при ХОБЛ, так и вследствие отсроченных эффектов радиационного облучения.

Цель исследования – оценка степени системного воспаления, отраженного в уровнях циркулирующих СРБ, ФНО- α и ИЛ-6 у ЛПА на ЧАЭС, страдающих ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией и без нее.

Материалы и методы

Обследовали 43 ЛПА на ЧАЭС с ХОБЛ – мужчин в возрасте ($56,0 \pm 10,5$) лет, проходивших стационарное обследование на базе пульмонологического отдела ВЦЭРМ им. А.М. Никиторова МЧС России. По уровню давления в легочной артерии пациентов разделили на группы:

1-я ($n = 19$) состояла из больных с систолическим артериальным давлением, равном и более 35 мм рт. ст.;

2-я ($n = 24$) – с систолическим артериальным давлением менее 35 мм рт. ст.

Стаж курения у ЛПА был ($28,4 \pm 23,1$) пачек/лет, профессиональных вредностей не имели. Различий по демографическим данным и индексу массы тела между пациентами 1-й и 2-й группы не было (табл. 1).

Критериями исключения из исследования были дыхательные нарушения при рецидивирующих тромбоэмболиях системы 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 определялись методом бодиплетизмографии с помощью аппарата «Master Screen Body» фирмы «Jaeger». Давление в легочной артерии (систолическое) оценивалось эхокардиографически (VIVID 7 DE).

Измерение уровней СРБ, ФНО- α и ИЛ-6 проводилось у всех пациентов в день исследования функции внешнего дыхания и определения давления в легочной артерии. ФНО- α и ИЛ-6 определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Для оценки связи между показателями использованы коэффициенты линейной корреляции Пирсона. Достоверность различий и корреляционных связей считалась установленной при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0.

Результаты и их анализ

У пациентов 1-й группы СДЛА составляло ($47,7 \pm 14,7$) мм рт. ст., во 2-й – ($22,1 \pm 5,8$) мм рт. ст. Различий между группами по результатам исследования функции внешнего дыхания не выявлено (табл. 2). Например, не было выявлено различий между объемом форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ), остаточным объемом легких (ООЛ), общей емкостью легких (ОЕЛ). Анализ газов крови показал значительное снижение парциального давления кислорода (РаО₂) у больных 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы ($p < 0,05$).

У ЛПА на ЧАЭС с ХОБЛ 2-й группы левожелудочковая фракция изгнания была равна ($58,3 \pm 8,9$) %, клинический диагноз ишемической бо-

Таблица 1
Демографические данные групп пациентов с ХОБЛ (M ± m)

Показатель	Группа		p
	1-я г	2-я	
Возраст, лет	58,1 ± 8,3	54,0 ± 10,5	0,082
Анамнестическая длительность ХОБЛ, лет	18,1 ± 8,3	16,5 ± 13,4	0,664
Стаж курения, пачек/лет	33,8 ± 29,1	21,4 ± 19,6	0,151
Индекс массы тела, кг/м ²	22,9 ± 6,0	24,6 ± 5,6	0,352

Таблица 2
Показатели функции внешнего дыхания и газов артериальной крови у пациентов с ХОБЛ (M ± m)

Показатель	Группа		p
	1-я	2-я	
ОФВ ₁ , % от должного	40,3 ± 18,4	51,1 ± 16,7	0,052
ФЖЕЛ, % от должного	61,9 ± 20,3	74,3 ± 20,0	0,054
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ %	52,2 ± 14,3	54,5 ± 12,2	0,586
ООЛ, % от должного	168,3 ± 72,2	180,9 ± 46,5	0,509
ОЕЛ, % от должного	102,1 ± 36,5	111,4 ± 14,9	0,302
PaO ₂ , kPa	7,5 ± 2,1	9,1 ± 2,0	0,011
PaCO ₂ , kPa	6,3 ± 1,6	5,8 ± 0,9	0,189

лезни сердца анамнестически был выявлен у 12 пациентов. В качестве базисной терапии ХОБЛ 14 из 24 пациентов пользовались ингаляционными β₂-агонистами, 17 пациентов использовали ингаляционные антихолинергические препараты и 9 пациентов – ингаляционные глюкокортикостероиды.

УЛПА на ЧАЭС с ХОБЛ 1-й группы левожелудочковая фракция изгнания была равна (59,3 ± 8,3) %, клинический диагноз ишемической болезни сердца в анамнезе был у 11 пациентов. Из числа больных с легочной артериальной гипертензией 11 пациентов использовали ингаляционные β₂-агонисты, 14 пациентов – антихолинергические средства, и 5 пациентов лечились топическими глюкокортикостероидами.

Анализ результатов исследования СРБ, ФНО-α и ИЛ-6 у больных с ХОБЛ (табл. 3) показал, что уровни СРБ и ФНО-α оказались значительно выше у больных 1-й группы (p < 0,05). При этом не было выявлено различий между двумя исследованными группами по уровню ИЛ-6.

Наблюдалась определенная линейная взаимосвязь между уровнем СРБ и СДЛА в группе всех обследованных больных с ХОБЛ (r = 0,34; p = 0,027). Значимых взаимосвязей между уровнем ФНО-α или ИЛ-6 и СДЛА не установлено.

Результаты проведенного исследования указывают на потенциальное значение системного

Таблица 3
Маркеры системного воспаления у ЛПА с ХОБЛ (M ± m)

Показатель	Группа		p
	1-я	2-я	
ФНО-α, пг/мл	76,2 ± 12,3	45,1 ± 10,3	0,042
СРБ, мг/л	3,6 ± 0,4	1,8 ± 0,3	0,034
ИЛ-6, пг/мл	10,5 ± 2,1	10,4 ± 2,0	0,651

воспаления у ЛПА на ЧАЭС с ХОБЛ, имеющих легочную артериальную гипертензию. Наши данные демонстрируют, что больные с ХОБЛ 1-й группы имеют повышенный уровень СРБ и ФНО-α по сравнению с больными 2-й группы. 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 [3]. Наши данные позволяют предположить, что системное воспаление может быть одной из причин формирования легочной артериальной гипертензии у больных с ХОБЛ. В прошлое десятилетие доминировала концепция, что гипоксемия является основным фактором формирования легочной артериальной гипертензии у пациентов с ХОБЛ, 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 [14]. Это позволило предположить [10], 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 [9]. Неоднократно сообщалось, что оксидативный стресс, вызванный папиросным дымом, приводит к местному повышению синтеза провоспалительных цитокинов [11]. Местные воспалительные процессы в легких и системное воспаление являются одной из ключевых особенностей ХОБЛ [3]. Однако потенциальная роль системного воспаления в малом круге кровообращения у больных с ХОБЛ изучена недостаточно.

Существуют много данных, указывающих на то, что уровень циркулирующего СРБ является независимым фактором риска для сердечно-сосудистых болезней, включая системную артериальную гипертензию [10]. Имеются некоторые предположения, что СРБ может оказывать модулирующее действие на эндотелиальные клетки. Так, 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, являющейся результатом эндотелиальной дисфункции в почках. Предполагается, что СРБ может вносить свой вклад в эндотелиальную дисфункцию и потенциально приводить к сосудистой перестройке и увеличению сосудистого сопротивления в большом круге

кровообращения. 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 [10]. В настоящее время предполагается, что у больных с ХОБЛ уровень СРБ является независимым показателем систолического давления в легочной артерии.

ФНО- α является провоспалительным цитокином с мощным модулирующим эффектом на малый круг кровообращения. В экспериментальных исследованиях показано, что ФНО- α увеличивает легочную сосудистую реактивность [4], уменьшает продукцию простаглицина в гладкомышечных клетках легочной артерии и увеличивает активность фактора активации тромбоцитов, участвующего в легочной вазоконстрикции при эмфиземе. Экспериментальные данные указывают на то, что ФНО- α играет важную роль в физиологии малого круга кровообращения. Однако клинические исследования, посвященные потенциальной связи между ФНО- α и малым кругом кровообращения, дают противоречивые результаты. Повышенный уровень ФНО- α был доказан у больных с легочной артериальной гипертензией, вызванной хронической тромбоэмболической болезнью. В то же время, в других исследованиях [17] не было выявлено корреляции между уровнем ФНО- α и легочным сосудистым сопротивлением у таких пациентов. Полученные нами данные выявили более высокий средний уровень ФНО- α у больных с ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией по сравнению с больными без нее.

ИЛ-6 оценивался в нашем исследовании, потому что он осуществляет передачу сигналов для экспрессии СРБ печенью и является независимым фактором риска формирования сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Некоторые исследования указывают на потенциальную роль ИЛ-6 в формировании тяжелой первичной легочной гипертензии и легочной артериальной гипертензии, связанной с болезнями соединительной ткани. Однако литературных данных, посвященных потенциальной роли ИЛ-6 в легочной вторичной артериальной гипертензии при ХОБЛ, нет. По нашему мнению, уровень ИЛ-6 не отличался между больными с ХОБЛ с легочной артериальной гипертензией и без нее. В то же время, можно отметить, что, по опубликованным сведениям [8], средний уровень ИЛ-6 у больных с ХОБЛ был намного ниже, чем у больных с первичной легочной гипертензией, средний уровень ИЛ-6 соответствовал (66 ± 2) пг/мл.

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 своей работе [8] авторы показали, что искусственная гипоксемия, которой в течение 3 дней подвергались здоровые люди, не сопровождалась изменением уровня СРБ и ФНО- α , но отчетливо приводила к повышению уровня ИЛ-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.

В последние десятилетия накапливается огромное количество данных, доказывающих повышение частоты неопухолевых заболеваний среди людей, перенесших радиационное облучение, и прежде всего заболеваний сердечно-сосудистой системы. Развитие последних связывают с запущенным ионизирующим облучением, хроническим вялотекущим низкоуровневым воспалительным ответом, который сам по себе является широко признанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, по данным японских исследователей, отмечалось повышение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6, СРБ, ФНО- α и интерферона- γ , но так же и повышение уровней преимущественно противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у людей, переживших атомные бомбардировки в Хиросиме и Нагасаки [12, 15, 16].

Заключение

Результаты исследования выявили возможную взаимосвязь между увеличением СДЛА у ЛПА на ЧАЭС с ХОБЛ и уровнями СРБ, ФНО- α , что не исключает возможность патогенетической роли системного воспаления в патогенезе легочной артериальной гипертензии, развивающегося не только вследствие основного забо-

левания – ХОБЛ, но и вследствие перенесенного ранее радиационного воспаления. Для подтверждения данной гипотезы необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Литература

1. Особые эффекты малых доз и проблема продолжительности жизни животных и человека / И.Б. Бычкова, Р.П. Степанов, Р.Ф. Федорцева, Е.И. Сарapultцева // Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях. – 2011. – № 2. – С. 58–64.
2. Продукция интерлейкина-1-бета и фактора некроза опухоли альфа *in vivo* и *in vitro* у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС с сердечно-сосудистой патологией / К.А. Сысоев, Н.М. Калинина, М.Ю. Бахтин, А.М. Никифоров // Мед. иммунология. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 53–58.
3. Barbera J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 21. – P. 892–905.
4. C-reactive protein and NT-proBNP as surrogate markers for pulmonary hypertension in Gaucher disease / D. Elstein, A. Nir, M. Klutstein [et al.] // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2005. – Vol. 34. – P. 201–205.
5. Évaluation pronostique de biomarqueurs dans l'hypertension artérielle pulmonaire / J.L. Cracowski, A. Yaici, O. Sitbon [et al.] // *Rev. Mal. Respir.* – 2004. – Vol. 21. – P. 1137–1143.
6. 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 / R.A. Pauwels, A.S. Buist, M.A. Calverley [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 1256–1276.
7. Hill R.P. Radiation effects on the respiratory system // *British J. of Radiology Supplement.* – 2005. – Vol. 27. – P. 75–81.
8. Hypoxemia increases serum interleukin-6 in humans / T. Klase, N.V. Olsen, T.D. Poulsen [et al.] // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* – 1997. – Vol. 76. – P. 480–482.
9. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease / V.I. Peinado, J.A. Barbera, P. Abate [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 159. – P. 1605–1611.
10. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease / A.A. Eid, A.A. Ionescu, L.S. Nixon [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 1414–1418.
11. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol. 2. – P. 50–60.
12. Neriishi K., Nakashima E., Delongchamp R.R. Persistent subclinical inflammation among A-bomb survivors // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2001. – Vol. 77. – P. 475–82.
13. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men / P.M. Ridker, N. Rifai, M.J. Stampfer [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1767–1772.
14. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease / J.A. Barbera, A. Riverola, J. Roca [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149. – P. 423–429.
15. Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors / T. Hayashi, Y. Kusunoki, M. Hakoda [et al.] // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2003. – Vol. 79. – P. 129–136.
16. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data 1950–2003 / Y. Shimizu, K. Kodama, N. Nishi [et al.] // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340b. – P. 5349–5352.
17. 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. – Vol. 73. – P. 708–712.
18. 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. – Vol. 60. – P. 605–609.