

# ПОРУШЕННЯ БАЛАНСУ ПРО-ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ПАЦІЄНТІВ З ЛЕГЕНЕВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ З СУПУТНЬОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Гетман О. А.  
Крахмалова О. О.

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», Харків

DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_ws/30082018/6063](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30082018/6063)

## ARTICLE INFO

Received: 23 July 2018  
Accepted: 26 August 2018  
Published: 30 August 2018

## KEYWORDS

osteopontin,  
COPD,  
coronary artery disease,  
pulmonary hypertension.

## ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an inflammatory disease of the lung associated with progressive airflow limitation. There is growing recognition that the inflammatory state associated with COPD is not confined to the lungs but also involves the systemic circulation and can impact nonpulmonary organs. However, there is insufficient data on the potential role of systemic inflammation in the formation of pulmonary hypertension, secondary to COPD. Thus, our goal was to investigate the degree of systemic inflammation that is reflected in the level of interleukin-4 and interleukin (IL-2) exchange in patients with COPD and coronary artery disease (IHD) with and without pulmonary hypertension. METHODS: 121 patients with COPD and stable coronary heart disease (mean age [M +/- SD], 60.7 ± 9.7 years, mean FEV1, 46.2 ± 18.1%) were screened into the study, mean pulmonary artery pressure was measured using echocardiography. Osteopontin and IL-2 levels in the serum were evaluated using ELISA kits. Patients were divided into 2 groups: 1 group with signs of pulmonary hypertension (68 patients); and 53 patients without Pulmonary hypertension (2-group). RESULTS: IL-2 concentrations were in 1 group - 9.8 [7.3; 13.1] and 2.2 [0.9; 3.0] in 2 group respectively. For IL-4, the levels were 2.5 [1.8; 2.9] – 1 group, and in the control group (without PH) 3.5 [0.59; 10.0] does not exceed the values of healthy donors. Correlation analysis shows that in the first group there was a positive correlation between the duration of COPD and the level of IL-2 ( $r = 0.33$ ,  $p = 0.04$ ) and the negative correlation between osteopontin, IL -2 with a FEV1 ( $r = -0.84$ ); FLC ( $r = -0.55$ ). There is a high correlation between osteopontin ( $r = -0.45$ ), IL-2 ( $r = -0.60$ ), and a 6-minute walk test and IL-2 and the Borg dyspnea scale ( $r = 0, 42$ ) after a 6-minute walk test. Pulmonary hypertension is associated with increased levels of systemic inflammatory markers which may have important pathophysiological and therapeutic implications for subjects with stable COPD and CAD.

**Citation:** Гетман О. А., Крахмалова О. О. (2018) Porushennia Balansu Pro-Ta Protizapalnykh Tsytokiniv u Patsientiv z Lehenevoiu Hipertenziieiu na Tli Khronichnoho Obstruktyvnoho Zakhvoriuvannia Lehen z Suputnoiu Ishemichnoiu Khvoroboiu Sertsia. *World Science*. 8(36), Vol.2. doi: 10.31435/rsglobal\_ws/30082018/6063

**Copyright:** © 2018 Гетман О. А., Крахмалова О. О. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

**Вступ.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є не стільки бронхо-легеневим, скільки системним розладом, яке пов'язане зі збільшенням прозапальних білків в системному кровообігу. Однак недостатньо даних про потенційну роль системного запалення при формуванні легеневої гіпертензії, вторинної по відношенню до ХОЗЛ [2, 5, 10]. У хворих на ХОЗЛ - ІХС зустрічається у 62% пацієнтів, а гострий інфаркт міокарду у них трапляється на 50% вище, ніж у загальній популяції. При ХОЗЛ частота госпіталізації з приводу ССЗ вище, ніж в зв'язку із загостренням ХОЗЛ [7, 15, 19]. Це пов'язано перш за все з наявністю у цієї кагорти хворих загальних факторів ризику та патогенетичних механізмів таких як хронічна гіпоксія, системне запалення, оксидативний стрес.

На сьогоднішній день відомо, що одиницею запалення при ХОЗЛ є дрібні бронхи, бронхіоли та ацинуси, де, в результаті запалення слизового і підслизового шару, розвивається гіпертрофія гладеньких м'язів, потовщення стінок бронхіол, і залучення в процес запалення мікро оточення бронхіол. Все це потенціє розвиток порочного кола запалення, руйнування міжальвеолярних мембран [1, 3, 4, 9, 14]. Сприяє персистенції запалення залучення до місця первинного ушкодження фагоциторно-активних клітин - нейтрофілів, макрофагів, імунокомпетентних клітин, які є основними джерелами медіаторів запалення [16]. Баланс системи прозапальних цитокінів та протизапальних цитокінів, факторів росту, які регулюють їх вироблення та взаємодію, а також залучають до місця запалення нових імунокомпетентних клітин, визначає ступінь переходу оборотної обструкції дихальних шляхів у необоротну обструкцію, і, отже, визначає тяжкість перебігу ХОЗЛ та його системні прояви [12, 16].

Основна частина прозапальних цитокінів продукується нейтрофілами, активованими лімфоцитами, ендотеліальними і гладком'язовими клітинами і в нормі не повинні знаходитися в циркуляції, проте в ряді випадків дані рівні цитокінів можуть з'являтися в циркуляції і бути проявом уповільнених прихованих запальних процесів, а також імунопатологічних станів. Існують експериментальні підтвердження того, що активація системи цитокінів, головним чином продукція ФНО $\alpha$ , пов'язана з високою активністю симпатoadреналової системи, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і станом хронічної гіпоксії [17, 18, 22]. Підвищена активність нейрогуморальної системи стимулює вироблення цитокінів, що володіють прозапальним процесом, що визначає розвиток патологічних змін. Провідна роль у патогенезі запалення при ХОЗЛ відведена нейтрофилам. Як показують вже існуючі дані вкрай важливо дотримання балансу в регуляції апоптозу нейтрофілів між прозапальними і протизапальними цитокінами, який забезпечує своєчасне усунення "зайвих" гранулоцитів після виконання їх функції у вогнищі запалення [25, 26]. Якщо ж відбувається гальмування апоптозу нейтрофілів, то з'являється ризик розвитку персистенції запалення навколишніх тканин, так як нейтрофіли вкрай агресивно виробляють цитокіни запалення, що спостерігається у хворих з гнійно-септичними захворюваннями при дослідженнях різних маркерів апоптозу в бронхоальвеолярному лаваж, при біопсії в слизовій бронхів і в крові [20, 21, 23].

У розвитку і функціонуванні нейтрофілів можна виділити три стадії, коли спостерігаються найбільш істотні відмінності по готовності клітин до реалізації процесу апоптозу: 1) дозрівання в кістковому мозку; 2) перебування в циркуляції; 3) знаходження в тканинах, в тому числі сюди необхідно віднести і ексудативні нейтрофіли (саліварні, перитонеальні, ранові, інтраназальні, вагінальні, бронхоальвеолярні) [13, 23, 26].

Таким чином, активація системи цитокінів у хворих на ХОЗЛ і ІХС є маркером прогресування захворювання з залученням в патогенез все нових і нових складових, включаючи нейрогуморальну систему організму людини, що приводить до появи та прогресування ЛГ, що вимагає особливої фармакотерапевтичної тактики у веденні цих хворих.

Молекули міжклітинної адгезії - білки - пов'язані з мембраною і забезпечують тим самим механічну взаємодію клітин одна з одною, часто можуть бути з'єднані з білками цитоскелету. Таким чином, завдяки їм, клітина може переміщатися по позаклітинному матриксу або «підтягуватися» до інших клітин [13]. Часто одна молекула міжклітинної взаємодії може зв'язуватися з декількома лігандами за допомогою різних ділянок зв'язування. Найчастіше зв'язування молекул зі своїми лігандами відбувається з низькою спорідненістю, проте взаємодія виявляється досить сильною за рахунок кластерного розташування молекул адгезії на поверхні клітин, таким чином, формуючи багатоланкове з'єднання. Остеопонтін (OPN) являє собою фосфорілірований сіалопротеїн - білок не коллагенової кісткової матриці. Свою назву він отримав в зв'язку з тим, що він є сполучною ланкою між клітинним матриксом і мінералізацією. Остеопонтін - важливий цитокіни, що впливає на клітинно-опосередкований імунітет, що виробляється макрофагами, нейтрофілами, дендритними клітинами. OPN - це

ключовий цитокін, який регулює відновлення тканин, включаючи їх патологічне фіброзіваніє при хронічному запаленні.

Остеопонтін забезпечує адгезію лімфоцитів, моноцитів, НС-клітин, еозинофілів і базофілів через взаємодію з лейкоцитарним дуже пізнім антигеном-4 (VLA-4). Остеопонтін / VLA-4 опосередковує міцне прилипання циркулюючих лейкоцитів (що не відносяться до нейтрофілів) до ендотелію [3]. Остеопонтін володіє відносно селективною лейкоцитарною адгезією, забезпечуючи накопичення мононуклеарних клітин в процесі зміни гострої фази запалення на хронічну. Показана певна роль остеопонтину в розвитку атеросклерозу. Остеопонтін також бере участь в адгезії лейкоцитів поза судинами, опосередковуючи адгезію попередників лімфоцитів до стромальних клітин кісткового мозку і В-клітин до дендритних клітин фолікулів лімфовузлів.

Відомо, що рівень деяких циркулюючих в крові цитокінів та гострофазових білків у пацієнтів ХОЗЛ вище норми. Цікаве дослідження проведено групою вчених [4], метою якого було визначення ролі підвищеного рівня сироваткового ІЛ-2 або його розчинного рецептора (JAK/STAT) в активації системи запалення у хворих на ХОЗЛ, де не були виявлені статистично значущі відмінності значень рівня ІЛ-2 і рецептора ІЛ-2 сироватки крові в обох групах пацієнтів, що означає відсутність різниці між цими показниками. Однак, динамічне дослідження цих цитокінів на фоні легеневої гіпертензії, як складнення ХОЗЛ та ІХС не проводилося. При астмі, запальні клітини, особливо еозинофіли, мігрують через легеневу тканину і просвіти повітроносних шляхів за допомогою експресії молекул адгезії, виробленої «місцевими» тканинними клітинами - такими як фібробласти - і піддаються (запальні клітини) цитокинової активації і адгезивним взаємодій [8, 12].

Оцінку прогресування хронічної обструктивної хвороба легень (ХОЗЛ) необхідно проводити, порівнюючи клінічні показники стану пацієнта з показниками функції зовнішнього дихання (ФЗД) і з біомаркерами запалення як специфічними, так і неспецифічними, так як прогресування захворювання у даної групи хворих обумовлено особливостями процесів ремоделювання стінок бронхів. Для оцінки можливості медикаментозної терапії впливати на уповільнення ступеня прогресування захворювання важливо вивчити динаміку рівня прозапальних цитокінів [6, 15, 24] і молекул міжклітинної адгезії. Нами проведено дослідження, **мета** якого вивчити стан прозапальних цитокінів і остеопонтину у хворих на ХОЗЛ та ІХС в залежності від наявності у них легеневої гіпертензії, уточнити ступінь залежності рівня прозапальних цитокінів і молекул міжклітинної адгезії від ступеня обструкції (за даними ФЗД), кількості загострень ХОЗЛ. Відомо, що підступність ХОЗЛ полягає в повільному, але неухильному прогресуванні [2, 5, 19]. Виражена клінічна симптоматика з'являється лише в розгорнутій стадії хвороби (2 стадія). На ранніх стадіях ХОЗЛ протікає приховано, без постійних клінічних симптомів. Удосконалення наших уявлень про сутність захворювання - патогенеза ХОЗЛ та його коморбідності з ІХС - є найважливішим інструментом, що впливає на основні підходи до класифікації ХОЗЛ, контролю за перебігом хвороби, профілактики та лікування.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 121 хворий з ХОЗЛ та ІХС на тлі їх стабільного перебігу. Всі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні. Дослідження було погоджено з Комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМНУ». Діагноз ХОЗЛ та ІХС для всіх хворих підтверджено з урахуванням критеріїв діючих клінічних рекомендацій [15]. В якості критеріїв виключення використовувалися: інфаркт міокарда або нестабільна стенокардія протягом 6 місяців до включення в дослідження, неконтрольована артеріальна гіпертензія (АГ), декомпенсований цукровий діабет, неконтрольовані захворювання печінки і нирок, онкологічні захворювання. Зразки крові для подальшого визначення рівнів біологічних маркерів відбиралися одноразово на початку дослідження натщесерце в ранкові години (8:00-9:00) в охолоджені силіконові пробірки з додаванням натрієвої солі ЕДТА (етилендіамінтетраоцтової кислоти) в кінцевій концентрації 20 мкмоль/л і центрифугували при по-постійному охолодженні зі швидкістю 5 тис. обертів за хвилину протягом 15 хвилин. Після цього плазма крові заморожувалася та зберігалася при температурі - 70°C. ІЛ-2 та ІЛ-4 визначали за допомогою наборів реагентів Вектор-Бест (Росія), використовуючи твердофазний імуоферментний метод згідно інструкції виробника. Аналіз остеопонтину виконано імуоферментним методом з використанням набору реагентів для імуоферментного визначення остеопонтину в плазмі крові "Osteopontin (human), ELISA kit" виробництва Enzo Life Science. Процедура визначення концентрації остеопонтину, ІЛ-2 та ІЛ-4 плазми крові здійснювалася в

Лабораторії біохімічних та імуноферментних методів досліджень з морфологією ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України».

Усім хворим проведено загальноклінічне обстеження, яке включало: збір скарг, анамнезу, об'єктивний огляд, антропометричні виміри – зріст, вага, обчислення індексу маси тіла (ІМТ), збір даних за допомогою опитувальників таких як MMRC, Борга та опитувальника якості життя SF-36.

У перегляді документа GOLD в 2013 році була запропонована класифікація, заснована на інтегральній оцінці тяжкості хворих на ХОЗЛ. Вона враховує не тільки ступінь тяжкості бронхіальної обструкції (ступінь порушення бронхіальної прохідності) за результатами спірометричного дослідження, а й клінічні дані про пацієнта. Для верифікації ступеня вираженості диспное в рамках цього дослідження, були використані п'ятибальна шкала Medical Research Council Dyspnea (mMRC) Scale модифікація шкали Флетчера. За допомогою даної шкали фіксувався рівень фізичної активності, що призводить до розвитку диспное. Шкала тяжкості задишки MRC дозволяє оцінити тільки порушення фізичної активності, пов'язаної з задишкою. Задишка, як один з основних клінічних ознак ХОЗЛ, оцінювалася також за - модифікованою 10-бальною шкалою Борга [Borg, 1982].

Оскільки згідно з протоколом дослідження всім хворим за шкалою MRC (mMRC) оцінювалася задишка, а визначення кількості загострень протягом року є однією з кінцевих точок дослідження, усі хворі розподілені за групами ХОЗЛ (А, В, С, D), згідно рекомендацій Толерантність до фізичного навантаження визначалась за тестом 6-хвилинної ходьби (англ. – Six-Minute Walk Test (6MWT)), який дозволяє об'єктивно оцінити рівень щоденної активності хворих, оскільки передбачає використання навантаження під час ходьби на субмаксимальному рівні з оцінкою навантаження тієї сили, яку зазвичай дозволяє собі хворий у повсякденному житті. Визначення рівня SpO<sub>2</sub> нами проводилося усім хворим на ХОЗЛ на кожному візиті за допомогою пульсоксиметра до та після фізичного навантаження.

Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) включало в себе проведення спірометрії (вимір об'єму форсованої життєвої ємкості легенів (FVC), об'єм форсованого видиху за 1 секунду (FEV<sub>1</sub>), модифікованого індексу Тіффно (FEV<sub>1</sub>/FVC) і проведення проби з бронхолітиком) з використанням спірографу «Спіроком професійний».

Трансторакальна ехокардіографія проводилась за загальноприйнятим методом на апараті «Philips IU 22» (USA) в В-режимі ехолокації і режимі тканинної доплерографії.

Статистичну обробку проводили з застосуванням стандартного пакету аналізу програми Statistica 6.0 for Windows Microsoft. Для кожної з безперервних величин, залежно від типу їх розподілу, визначали або середню (М) і стандартне відхилення (σ), або медіану і квартилі розподілу. При порівнянні груп хворих за основними показниками (залежно від типу розподілу аналізованих показників) використовували непарний t - критерій Стьюдента або U - критерій Манна - Уїтні. Для вивчення взаємозв'язку змінних застосовували методи регресійного і кореляційного аналізу. Якщо не вдавалося встановити нормальність розподілу хоча б одного з порівнюваних показників, то використовували коефіцієнт кореляції Спірмена.

Усі хворі були розподілені в залежності від наявності легеневої гіпертензії на 2 групи: пацієнти, у яких виявили легеневу гіпертензію – 68 осіб – 1 група, та 53 пацієнта без ознак легеневої гіпертензії – 2 група. Середній вік склав 62,5 лет [56,5; 71,0].

У таблиці 1 представлені основні дані про пацієнтів, включених у дослідження. Всі пацієнти, що входять до складу сформованих груп в залежності від наявності легеневої гіпертензії, не розрізнялися за віком та гендерною приналежністю, ФК ХСН; частоті основних факторів кардіоваскулярного ризику; індексом маси тіла; концентрації ліпідів.

Таблиця 1. Вихідні показники досліджуваних груп за кардіоваскулярним ризиком

Показник	Група 1 (n=63)	Група 2(n=58)	p
Стать (М/Ж)	44/24	32/21	-
Вік, років	62,5 [56.5; 71.0]	60,0 [54.0; 68.0]	0.02
Тривалість ХОЗЛ, років	5.5 [3.5; 10.0]	4.0 [1.0; 6.0]	0.08
Тривалість ІХС, років	5,0 [3.0; 6.5]	4.0 [2.0; 6.0]	0.40
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	28.7 [25.1; 32.0]	29.0 [25.8; 32.8]	0.34
Паління, років	30.0 [20.0; 42.5]	25.0 [18.0; 30.0]	0.09
Цукровий діабет, %	15%	17%	0.8
Артеріальний тиск, мм.рт.ст.	158.0 [134.0;166.0]	146.0 [138.0;160.0]	0.075



Як можна побачити з таблиці, пацієнти не мали статистично значущих відмінностей в клінічних показниках на початку дослідження.

З даних літератури нам відомо, що у здорових добровольців рівні Інтерлейкіну-2 не більше 10 пг/мл, тоді як перевищення цього рівня свідчить про персистуюче хронічне запалення. Відомі нормальні значення Інтерлейкіну-4 на рівні від 0-4 пг/мл. Інтерлейкін 4 впливає на продукцію і секрецію IgE і IgG1 В-лімфоцитами, накопичення еозинофілів, експресію на В-лімфоцитах і тучних клітинах нізкоафінних рецепторів для IgE CD23. Він перешкоджає диференціювання Th1-клітин і продукції ними характерних цитокінів. ІЛ-4 пригнічує про запальну активність макрофагів і секрецію ними інтерлейкіну 1, ФНП та інтерлейкіну 6, тобто надає протизапальний ефект. На рисунку 1 зображено фрагмент протоколу описової статистики показників ІЛ-2 та ІЛ-4 в групах порівняння.

Variable	Descriptive Statistics (Spreadsheet4)						
	Mean	Median	Minimum	Maximum	Lower Quartile	Upper Quartile	Std.Dev.
ІЛ-2 без ЛГ	2,46734	2,200000	0,058481	9,90000	0,997070	3,00000	2,146383
ІЛ-4 без ЛГ	5,34390	3,500000	0,000000	19,00000	0,595282	10,00000	5,492355
ІЛ-2 с ЛГ	10,00776	9,800000	2,900000	17,90000	7,300000	13,10000	3,815801
ІЛ-4 с ЛГ	2,34386	2,500000	0,000000	5,60000	1,800000	2,90000	1,101625
Var5							

Рис. 1 Фрагмент протоколу описової статистики Statistica 6.0

За представленими даними можна побачити відмінності між рівнями ІЛ-4 у пацієнтів ХОЗЛ та ІХС з розвитком ЛГ та без нього. Так, медіана Ме [Q25; Q75] в групі з наявністю ЛГ 2,5 [1,8; 2,9], а в групі контролю (без ЛГ) 3,5 [0,59; 10,0] не перевищує значень здорових донорів. Однак, ми бачимо, що в групі з ЛГ рівень протизапального цитокіну нижчий, ніж в групі без ЛГ. Верхня квартиль ІЛ-4 в групі без розвитку ЛГ перевищує цей показник в групі пацієнтів з ЛГ в три рази. І хоча статистичної значущості ці дані не досягли, тенденцію до того, що у пацієнтів з розвитком легеневої гіпертензії на тлі ХОЗЛ та ІХС вичерпано протизапальний потенціал, можна чітко прослідкувати (рис. 2).

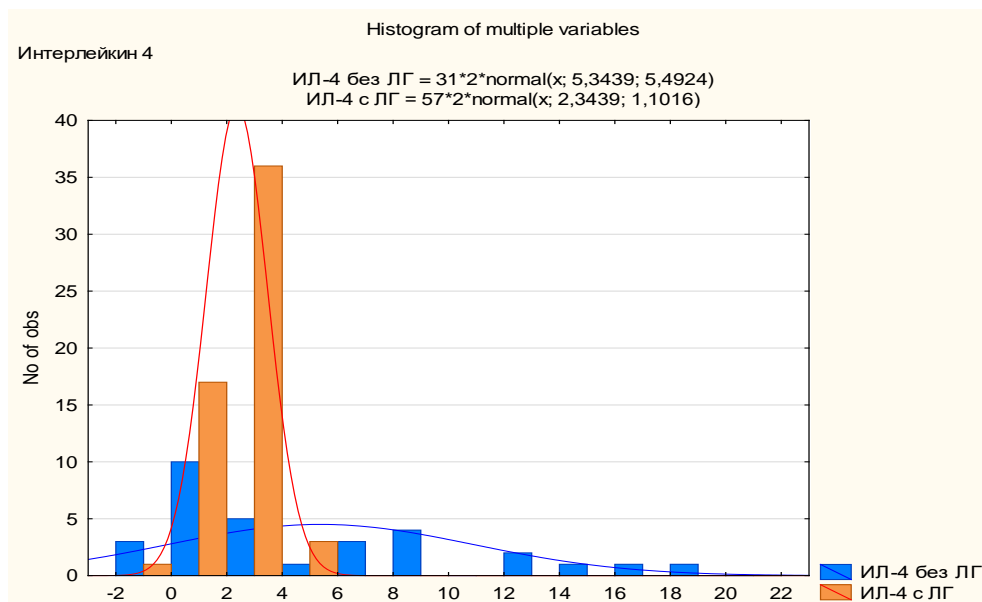


Рис. 2

В свою чергу розглядаючи гістонраму розподілу концентрівції ІЛ-2 у пацієнтів в залежності від ХОЗЛ та ІХС, що медіана перевищує нормальні значення в групі з ЛГ, тоді як без наявності ЛГ – в межах нормальних значень - 9,8 [7,3; 13,1] та 2,2 [0,9; 3,0] відповідно. На рис. 3 можна побачити, що у тих пацієнтів, у яких була ЛГ, медіана ІЛ-2 перевищувала в 3 рази цей показник пацієнтів без ознак ЛГ.

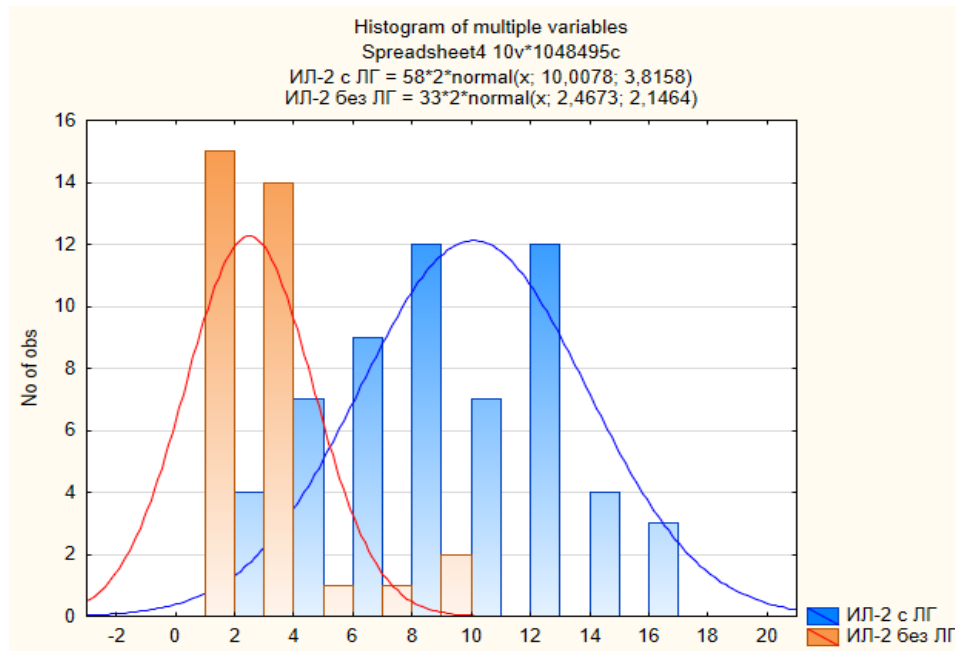


Рис. 3

При проведенні кореляційного аналізу (таб. 3) ми не виявили статистично значущого зв'язку між рівнем легеневої гіпертензії та інтерлейкіном 4, натомість була отримана кореляція між інтерлейкіном-2 та інтерлейкіном-4, що може свідчити про те, що при розвитку легеневої гіпертензії баланс про- та протизапальних цитокінів зміщений в бік прозапального ІЛ-2. В свою чергу виявлено прямий, сильний, статистично значущий зв'язок між прозапальним ІЛ-2 та рівнем легеневої гіпертензії ( $r=0,52$ ;  $p=0,04$ ).

Таблиця 3. Кореляційні зв'язки між рівнями інтерлейкінів у пацієнтів з ХОЗЛ та ІХС.

Змінні	Spearman Rank Order Correlations MD pairwise deleted Marked correlations are significant at $p < ,05000$			
	Valid	Spearman	t(N-2)	p-value
Интерлейкин 2 (1) & Интерлейкин 4 (1)	68	0,359687	3,36060	0,001219
Интерлейкин 2 (1) & ДЛА ср, мм рт ст., (китабатаке)	49	0,522887	2,07520	0,044975

В результаті проведеного кореляційного аналізу по групах встановлено (таблиця 3), що в 1-ій групі простежується позитивний взаємозв'язок між тривалістю ХОЗЛ і рівнем ІЛ-2 ( $r = 0,33$ ,  $p=0,04$ ) і негативний кореляційний взаємозв'язок остеопонтином, ІЛ-2 з порушенням бронхіальної прохідності 0ФВ1 ( $r = -0,84$ ) і ФЖЕЛ ( $r = -0,55$ ). Є високий зворотній кореляційний взаємозв'язок між остеопонтином ( $r = -0,45$ ), ІЛ-2 ( $r = -0,60$ ) і пробою з 6 хвилинно ходою і позитивний кореляційний взаємозв'язок між ІЛ-2 і шкалою задишки Борга ( $r = 0,42$ ) після тесту з 6 хвилинною ходою. У пацієнтів другої групи ця тенденція не набула статистичної значущості. Таким чином, отримані результати свідчать про наявність у хворих на ХОЗЛ та ІХС цитокін-опосередкованого механізму запалення, чітко відображає ступінь обструкції і ступінь легеневої гіпертензії, в якому остеопонтин і прозапальні цитокіни модулюють реакції імунного запалення як на клітинному, так і на гуморальному рівні, а також про те, що протизапальні цитокіни не включаються в компенсаторний механізм зниження хронічного запалення при ХОЗЛ. Це є ознакою імунної дисфункції, багато в чому визначає прогресування захворювання. Дані дослідження підтверджують чітку залежність рівня тиску в легеневій артерії від активності запалення у хворих на ХОЗЛ та ІХС. Натомість у хворих на ХОЗЛ та ІХС, у яких не виявили легенева гіпертензію, мала місце тенденція до підвищення прозапальних цитокінів, але вона не була статистично значуща, тобто механізм судинного ремоделювання на тлі хронічного запалення не був реалізований і легенева гіпертензія не розвинулась.

Таблиця 4. Функціональні параметри в залежності від рівня інтерлейкінів

Параметри	1 група ХОЗЛ + ІХС та ЛГ			2 група ХОЗЛ + ІХС без ЛГ		
	<i>Інтерлейкі н 2</i>	<i>Інтерлейкі н 4</i>	<i>Остеопон тин</i>	<i>Інтерлейкі н 2</i>	<i>Інтерлейкі н 4</i>	<i>Остеопон тин</i>
Кількість загострень ХОЗЛ	-0,64356*	-0,08542	-0,47434*	-0,41456*	-0,04357	-0,45606
ОФВ1 (вих)	-0,84579*	-0,02105	-0,46253*	-0,39748*	-0,01080	-0,24825
ФЖЕЛ	-0,55091*	-0,132011	-0,067564	-0,37183	-0,07627	-0,05801
ОФВ1/ ФЖЕЛ	-0,252746	-0,164598	-0,024964	-0,149940	-0,225358	-0,160637
Проба с бхв. ходюю, м	-0,45262*	-0,036383	-0,60754*	-0,141787	-0,094320	-0,730611
Шкала Борга до тесту	0,42329*	0,030644	0,231852	0,120755	0,403592	0,118860
Шкала Борга п/тесту	0,320001	0,021948	0,127721	0,190621	0,427144	0,179935
ММРС	0,245273	0,129229	0,078484	0,157071	0,201841	0,139105
SP02	-0,61031*	-0,009035	-0,50592*	0,181971	0,114339	0,191345
Пульс	0,035352	0,113361	0,128564	0,104439	0,007187	0,420549

Подальше дослідження було спрямоване на визначення зв'язку між маркерами системного запалення та ліпідним профілем. Як можна побачити з таблиці 5, статистично значущих відмінностей на початку дослідження в рівні холестерину та його фракцій не було.

Таблиця 5. Ліпідний спектр пацієнтів на початку дослідження

Параметри ліпідного профілю	Група 1 (з розвитком ЛГ)	Група 2 (без розвитку ЛГ)	p
Загальний холестерин, ммоль/л	5,7 [4,9; 7,2]	5,8 [4,8; 7,0]	ns
ХС-ЛПНЦ, ммоль/л	3,3 [2,9; 3,9]	3,3 [3,0; 4,1]	ns
ХС-ЛПВЦ, ммоль/л	1,5 [1,3; 1,8]	1,5 [1,2; 1,8]	ns
Тригліцериди, ммоль/л	1,0 [0,8; 2,1]	1,2 [0,9; 1,9]	ns

Примітка: p - значимість відмінностей (критерій Манна-Уїтні), ns - не значимі

Був проведений кореляційний аналіз між показниками ліпідного спектру та цитокінами і протеїном позаклітинного матриксу остеопонтином, представлений у таблиці 6.

Таблиця 6. Кореляційний зв'язок між цитокінами, остеопонтином і загальним холестерином та його фракціями

	1 група ХОЗЛ + ІХС та ЛГ			2 група ХОЗЛ + ІХС без ЛГ		
	<i>Інтерлейк ин 4</i>	<i>Інтерлейк ин 2</i>	<i>Остеопон тин, нг/мл</i>	<i>Інтерлейк ин 4</i>	<i>Інтерлейк ин 2</i>	<i>Остеопон тин, нг/мл</i>
ЗХС, ммоль/л	,0697 p=,610	,0024 p=,986	,6073 p=,053	-,0026 p=,990	,1403 p=,523	,0559 p=,778
ХСЛВЦ, ммоль/л	,1496 p=,271	,1381 p=,306	-,0617 p=,657	-,2184 p=,305	,2665 p=,219	,2580 p=,185
ТГ, ммоль/л	,0566 p=,679	,0435 p=,748	-,0232 p=,868	-,0507 p=,814	,0688 p=,755	,3445 p=,073
ХСЛОНЦ, ммоль/л	,0657 p=,631	,0278 p=,838	,0282 p=,840	-,0966 p=,654	,1196 p=,587	,3345 p=,082
ХСЛНЦ, ммоль/л	,1363 p=,316	,5113 p=,075	,6066 p=,032	,1017 p=,636	,0297 p=,893	,0733 p=,711

Було доведено, що рівень загального холестерину корелює з остеопонтином у пацієнтів з наявністю ЛГ. Так, по даним літератури, остеопонтин співвідноситься з більш агресивним

перебігом атеросклерозу, але нами визначено, що у хворих з ХОЗЛ, ІХС без легеневої гіпертензії була тенденція до кореляції між рівнем остеопонтину та триглицеридів, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності, але ця тенденція не досягла рівня статистичної значущості. Натомість в групі ХОЗЛ та ІХС з розвитком ЛГ ХС ЛПНЩ корелював з остеопонтином та мав тенденцію до кореляції з ІЛ-2. Цей показник має самостійне прогностичне значення серед «традиційних» факторів ризику серцево-судинних ускладнень ХОЗЛ.

В основі ЛГ лежить підвищення опору кровотоку в легневих артеріях, що приводить до збільшення навантаження на правий шлуночок, з подальшою його гіпертрофією, дилатацією і, в кінцевому підсумку, до розвитку серцевої недостатності (Rubin L. et al. 1993). У хворих на ХОЗЛ та ІХС кореляційний аналіз виявив достовірні зв'язки між величиною СДЛА і виразністю діастолічної дисфункції ПШ і ЛШ серця, глобальної систоло-діастолічної функцією ПЖ і ЛШ, що було описано вище. При аналізі рівня цитокінів спостерігалася кореляційний зв'язок ІЛ-2 з Е/А тк ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,05$ ), Е/А тк ( $r = -0,40$ ,  $p < 0,05$ ). ФВ ЛШ та площа лівого передсердя не корелювали з рівнями цитокінів. Лінійні розміри правого шлуночка прямо залежали від концентрації прозапального цитокіну і не мали відношення з протизапальним: ПШ та остеопонтин ( $r = 0,54$ ,  $p = 0,03$ ), стінка правого шлуночка корелювала прямо пропорційно як з рівнем остеопонтину ( $r = 0,50$ ,  $p = 0,04$ ) так і ІЛ-2 ( $r = 0,55$ ,  $p = 0,039$ ) в групі легеневої гіпертензії, це ще раз доводить, що в ремодельованні серця при ХОЗЛ та ІХС має велике значення хронічне запалення та характерний для нього підвищений рівень прозапальних цитокінів, тоді як протизапальний ІЛ-4 не відіграє ролі в жодній з досліджуваних груп. Мала тенденція до прямого взаємозв'язку між про-запальними молекулами та розміром легеневої артерії, але вона не досягла статистично значущого рівня в обох групах. Як вже обговорювалось вище, ми доказали прямий зв'язок між рівнями як систолічного, так і середнього тиску в легеневій артерії з рівнями ІЛ-2 ( $r = 0,53$ ,  $p = 0,025$ ), ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,05$ ) відповідно, остеопонтином ( $r = 0,533$ ,  $p = 0,022$ ). Коефіцієнт латерального розміру правого шлуночка до латерального розміру лівого шлуночка співвідносився з інтерлейкіном 4 ( $r = 0,58$ ,  $p = 0,036$ ). Збільшення площі правого шлуночка спостерігалось у більшості пацієнтів обох груп (74% і 63% відповідно). Площа правого шлуночка в систолу та фракція викиду правого шлуночка прямо співвідносилися до інтерлейкіна-4 і зворотно до ІЛ-2 в групі з легеневою гіпертензією ( $r = 0,5312$ ,  $p = 0,0042$ ) і ( $r = -0,49$ ,  $p = 0,05$ ).

Таблиця 7. Кореляційні зв'язки між рівнем цитокінів та показниками ЕХО-КС.

	1 група ХОЗЛ + ІХС та ЛГ			2 група ХОЗЛ + ІХС без ЛГ		
	Интерлейкин 4	Интерлейкин 2	Остеопонтин, нг/мл	Интерлейкин 4	Интерлейкин 2	Остеопонтин, нг/мл
1	2	3	4	5	6	7
ФВ ЛЖ,	,0863	,1269	-,2100	,1494	,2883	-,1455
	p=,769	p=,680	p=,419	p=,392	p=,093	p=,404
ПЖ, см	-,6554	,2185	-,5457	,0835	,0706	,0541
	p=,011	p=,473	p=,034	p=,633	p=,687	p=,757
Стенка ПЖ, см	,2437	,5551	,5018	,2204	,0003	-,0500
	p=,382	p=,039	p=,041	p=,196	p=,998	p=,772
ЛА, см	,2550	,3876	,4841	,0127	,0849	,2179
	p=,379	p=,539	p=,465	p=,944	p=,638	p=,231
ДЛА ср, мм рт ст., (китабатаке)	-,1082	,1579	,1081	,1677	,7061	-,2815
	p=,752	p=,643	p=,738	p=,394	p=,052	p=,147
ДЛА ср. (регург)		,522	,6693	-,2224	-,2244	-,1744
	p= ---	p= 0,044	p=,033	p=,632	p=,629	p=,708
ПЖ лат/ЛЖ лат	,5844	-,1707	-,1119	,0962	,1552	-,1462
	p=,036	p=,596	p=,691	p=,582	p=,373	p=,402
RV diastolic area, cm <sup>2</sup>	,1738	-,2676	-,2191	-,0711	,1436	-,0945
	p=,570	p=,400	p=,415	p=,689	p=,418	p=,595



Продовження таблиці 7

1	2	3	4	5	6	7
RV systolic area, cm <sup>2</sup>	,5312	-,1927	-,4980	,1168	-,0511	,0405
	p=,042	p=,548	p=,050	p=,511	p=,774	p=,820
RV fractional area change, %	,4511	-,4897	,3851	-,2054	,2434	-,1489
	p=,022	p=,781	p=,014	p=,244	p=,165	p=,401
TAPSE, см	-,1178	,1327	-,0016	-,0305	,0536	-,0455
	p=,688	p=,666	p=,995	p=,866	p=,767	p=,802
ПП площ., см <sup>2</sup>	-,1007	,0572	,1396	,0399	,1361	-,3190
	p=,732	p=,853	p=,593	p=,823	p=,443	p=,066
СДЛА, мм рт ст	,3098	-,5350	,0533	-,0150	,1431	,2078
	p=,417	p=,025	p=,022	p=,946	p=,505	p=,341
Давл заклин лег капил. (ед. вуда)	,3038	,3357	,6847	-,0368	-,0907	,0561
	p=,558	p=,515	p=,090	p=,881	p=,712	p=,819

Резюмуючи результати вивчення легеневої гемодинаміки в малому колі кровообігу в представлених групах хворих, необхідно констатувати наступне: статистично значуща депресія фракції викиду правого шлуночка визначалася паралельно зростанні ступеня тяжкості легеневої гіпертензії та рівня прозапального ІЛ-2, що свідчить про розвиток правошлуночкової серцевої недостатності і систолічної дисфункції ПШ.

В результаті проведеного дослідження виявлено, що діастолічна дисфункція (ДД) ЛШ в групі порівняння не зустрічалася, тому що була критерієм виключення з дослідження.

**Висновки.** У хворих хронічними обструктивними захворюваннями легень виявлено цитокіно опосередкований механізм запалення, обумовлений підвищенням рівня інтерлейкіну-2 та протеїном міжклітинного матриксу остеопонтином: вони відображають ступінь легеневої гіпертензії з подальшим розвитком ремоделювання правих відділів серця та формування хронічного легеневого серця.

Рівень антизапального цитокіну (ІЛ-4) в сироватці крові не корелював ані з рівнем бронхообструкції, ані з рівнем легеневої гіпертензії, що говорить про те, що у пацієнтів з ХОЗЛ та ІХС вичерпано компенсаторні протизапальні механізми на тлі високого рівня системного запалення. В результаті проведеного кореляційного і регресійного аналізу підтверджено тісний взаємозв'язок ремоделювання правих відділів серця та системного запалення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Багрий А. Е. Дядик А. И. Моногарова Н. Е. Вишневецкий И. И. Легочная гипертензия и хроническое легочное сердце (сog pulmonale). – Газета «Новости медицины и фармации». – кардиология (241). – 2008. – (Тематический номер).
2. Коноплева Л. Ф. Дифференцированное лечение легочной гипертензии и ее осложнений. Здоров'я України. – червень, 2011. – с. 45-47
3. Крахмалова Е. О., Гетман Е. А. Синдром легочной гипертензии при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца / Е. А. Крахмалова, Е. А. Гетман // Украинский терапевтический журнал. – 2017. – № 1. – С. 81-88.
4. Митюшова, Е. В. Роль интерлейкина-2 и JAK/STAT сигнализации в экспрессии рецептора интерлейкина-2 в лимфоцитах человека [Текст]: дис. ... канд. биол. наук: 03.03.04 / Елена Викторовна Митюшова. – СПб., 2013. – 101 с.
5. Середюк В. Н. Оцінка діастолічної і систолічної функції міокарда правого шлуночка у хворих на хронічне легеневе серце в стадії декомпенсації // Архів клін. мед. – 2005. – № 1. – С. 58-62.
6. Фещенко Ю.І. Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання // Нова медицина. — 2005. – № 1 (18). – С. 18-20.
7. Badesch D. B., Champion H. C., Sanchez M. A. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 54 (1 suppl.): S55–66.
8. Boutin-Forzano S., Moreau D., Kalaboka S. et al. Reported prevalence and co-morbidity of asthma, chronic bronchitis and emphysema: a pan-European estimation. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2007; 11: 695–702.
9. Brown D.M. [et al.] Deformability and CD11/CD18 expression of sequestered neutrophils in normal and inflamed lungs [Text] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 1995. – Vol. 13, № 5. – P. 531-539.

10. Chaouat A., Naeije R., Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 1371–1385.
11. Chaouat A., Savale L., Chouaid C. et al. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension. *Chest* 2009; 136: 678–687.
12. Davoine, F. Eosinophil Cytokines, Chemokines, and Growth Factors: Emerging Roles in Immunity [Text] / F. Davoine, P. Lacy // *Front Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 570.
13. Eddahibi S., Chaouat A., Morrell N. et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 108: 1839–1844.
14. Eddahibi S., Chaouat A., Tu L. et al. Interleukin-6 gene polymorphism confers susceptibility to pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 475–476.
15. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37:67–119.
16. Hoepfer M.M., Welte T. Systemic inflammation, COPD, and pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131: 634–635.
17. Joppa, Pavol & Petrasova, Darina & Stancák, Branislav & Tkacova, Ruzena. (2006). Systemic Inflammation in Patients With COPD and Pulmonary Hypertension. *Chest.* 130. 326-33. 10. 1378/chest.130.2.326.
18. Lee, J.S. Serum levels of IL-8 and icam-1 as biomarkers for progressive massive fibrosis in coal workers' pneumoconiosis [Text] / J.S. Lee, J.H. Shin, B.S. Choi // *J Korean Med Sci.* – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 140-144.
19. Lewis GD, Bossone E, Naeije R, et al. Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases. *Circulation* 2013; 128: 1470–1479.
20. Overbeek S. A. [et al.] Cigarette Smoke-Induced Collagen Destruction; Key to Chronic Neutrophilic Airway Inflammation? [Text] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e55612.
21. Pedersen, A.E. CD25 shedding by human natural occurring CD4+CD25+ regulatory T cells does not inhibit the action of IL-2 [Text] / A.E. Pedersen, J.P. Lauritsen // *Scand J Immunol.* – 2009. – Vol.70, № 1. – P. 40-43.
22. Riise G.C. et al. Circulating cell adhesion molecules in bronchial lavage and serum in COPD patients with chronic bronchitis [Text] // *Eur. Respir. J.* – 1994. – Vol. 7, № 9. – P. 1673-1677.
23. Shirai T. et al. Correlation between peripheral blood T-cell profiles and clinical and inflammatory parameters in stable COPD [Text] // *Allergol Int.* – 2010. – Vol. 59. – P. 75–82.
24. Weitzenblum E., Chaouat A., Kessler R. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. - *Pneumonol Alergol Pol.* 2013;81(4):390-8.
25. Woodruff P.G. [et al.] Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management [Text] // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385, № 9979. – P. 1789-1798.
26. 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.