

выше по сравнению с пациентами с генотипом 4b/4b ($p=0,001$), где уровень ЭТ-1 составил 5,8 [5,2; 12,5] пг/мл. При сравнении с группой соматически здоровых лиц уровень ЭТ-1 у больных ИБС был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ($p=0,005$), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ($p=0,012$).

Изучив уровень НУПС у больных ИБС в зависимости от генотипов (4a/4b и 4b/4b) гена эндотелиальной синтазы оксида азота, мы выявили статистически значимое (Mann-Whitney test) увеличение медианы уровня НУПС у пациентов с 4a/4b генотипом по сравнению с пациентами с генотипом 4b/4b ($p<0,001$): уровень НУПС составил 19,0 [8,5; 44,7] пг/мл против 8,3 [7,7; 18,4] пг/мл. В группе соматически здоровых лиц сохранялась тенденция к увеличению уровня НУПС у носителей 4a/4b генотипа, который составил 7,0 [5,3; 11,7] пг/мл и был сопоставим ($p=0,152$) с уровнем НУПС у пациентов с генотипом 4b/4b: 6,5 [4,3; 8,5]. Это указывает на влияние VNTR-полиморфизма на продукцию НУПС.

При сравнении с группой соматически здоровых лиц уровень НУПС в группе больных ИБС был статистически значимо выше как у пациентов с генотипом 4a/4b ($p<0,001$), так и у пациентов с генотипом 4b/4b ($p=0,001$).

Таким образом, на основании проведенного комплексного (функционального, биохимического и генетического) исследования у больных ИБС можно подтвердить наличие эндотелиальной дисфункции. Можно отметить влияние VNTR-полиморфизма на продукцию ЭТ-1 и НУПС. В то же время складывается впечатление, что при ИБС имеются дополнительные факторы (помимо 4a/4b полиморфизма гена eNOS), повреждающие эндотелий, уменьшающие выработку оксида азота и делающие необходимой повышенную продукцию «компенсирующего» вазодилатора – НУПС, так как

и при 4a/4b, и при 4b/4b полиморфизме уровень НУПС при данной патологии был выше, чем в группе соматически здоровых лиц. Этот факт, по нашему мнению, связан с лимитированием выработки «компенсирующих» вазодилаторов определенным пределом, полностью реализованным уже при ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак О. Я., Шапошникова Ю. Н., Немцова В. Д. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – № 1. – С. 14–22.
2. Баранов В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. – СПб.: изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
3. Воронина Л. П., Полунина Е. А., Нуржанова И. В., Полунина О. С., Голубкина С. А. Пат. 2449282. Рос. Федерация, МПК G01N 33/483. Способ диагностики эндотелиальной дисфункции по типам реагирования микрососудистого эндотелия / Л. П. Воронина, Е. А. Полунина, И. В. Нуржанова, О. С. Полунина, С. А. Голубкина; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – № 2010132337/15; заявл. 2.08.10; опубл. 27.04.12. Бюллетень «Изобретения. Полезные модели». № 12.
4. Нуржанова И. В., Полунина О. С., Воронина Л. П., Полунина Е. А. Пат. 2436091. Рос. Федерация, МПК G01N 33/483. Способ оценки функционального состояния микрососудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой / И. В. Нуржанова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – № 2010124218/15; заявл. 11.06.10; опубл. 10.12.11. Бюллетень «Изобретения. Полезные модели». № 34.
5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

Поступила 05.06.2013

А. Х. АХМИНЕЕВА, О. С. ПОЛУНИНА, И. В. СЕВОСТЬЯНОВА, Л. П. ВОРОНИНА

РОЛЬ ФРАКТАЛКИНА КАК МАРКЕРА ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ ПРИ СОЧЕТАННОЙ РЕСПИРАТОРНО-КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

*Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета
ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121; тел. (8512) 52-41-43.
E-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru*

В данной работе авторами установлена роль фракталкина как маркера воспалительной активации при сочетанной респираторно-кардиальной патологии, протекающей с потенцированием системно-воспалительных реакций. Обнаружено, что у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) имеет место активация системного воспаления, более выраженная при ХОБЛ. В то же время развитие АГ у пациентов с ХОБЛ не сопровождается увеличением уровня фракталкина по сравнению с мононозологией. При сочетании ХОБЛ с ишемической болезнью сердца (ИБС) имеет место повышение продукции фракталкина по сравнению с мононозологией (ХОБЛ, ИБС). Сочетание ХОБЛ+ИБС более неблагоприятно в отношении системной воспалительной активации.

Ключевые слова: фракталкин, воспаление, хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца.

A. Kh. AKHMINEEVA, O. S. POLUNINA, I. V. SEVOSTYANOVA, L. P. VORONINA

THE ROLE OF FRACTALKINE AS A MARKER OF THE INFLAMMATORY ACTIVITY AT COMBINED
RESPIRATORY CARDIAC PATHOLOGY

In this research, the authors established the role of fractalkine as a marker of inflammatory activity at concomitant respiratory cardiac pathology, which flows with potentization of systemic inflammatory reactions. We found that in patients with arterial hypertension (AH), and in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) activation of systemic inflammation is occurred, more expressed in patients with COPD. At the same time, the development of AH in patients with COPD is not accompanied by increasing of fractalkine levels, in comparison with mononozology. When combined COPD with coronary heart disease (CHD) has increased production of fractalkine compared with mononozology (COPD, CHD). The combination of COPD+CHD more adversely in relation to the systemic inflammatory activation.

Key words: fractalkine, inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, coronary heart disease.

В большинстве стран мира ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются актуальной медико-социальной проблемой в связи с высоким уровнем заболеваемости, инвалидности и смертности. Эпидемиологические и клинические исследования последнего десятилетия отмечают рост числа пациентов, страдающих одновременно ХОБЛ и ИБС, ХОБЛ и АГ. Сочетание сердечной и легочной патологии считается прогностически неблагоприятным вследствие взаимного отягощения течения заболеваний [5].

В настоящее время доказано участие иммунных механизмов в развитии многих заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой системы, а иммунологические параметры используются в качестве маркеров активности иммунного ответа (в первую очередь воспалительного) [1]. При исследовании гуморальных иммунологических механизмов определяют большой спектр цитокинов, отвечающих за активацию, пролиферацию и хемотаксис различных клеток. Среди всех цитокинов выделяют группу небольших по размеру (8–10 кД) белков, обладающих способностью вызывать направленный хемотаксис близлежащих клеток и получивших название «хемокины» [2]. Основной функцией хемокинов является обеспечение направленной миграции различных клеток, в первую очередь моноцитов, нейтрофилов и других эффекторных клеток.

Одним из членов семейства хемокинов является хемокин-СХ3СL1 или фракталкин. Уникальность фракталкина заключается в том, что он существует в двух формах: фиксированной и растворимой. В первом случае он экспрессируется на мембране эндотелиальных и эпителиальных клеток и служит в качестве молекулы адгезии. При этом считается, что фракталкин активно экспрессируется на эндотелиальных клетках только при активации провоспалительными цитокинами [4].

Цель работы – установить роль фракталкина как маркера воспалительной активации при сочетанной респираторно-кардиальной патологии, протекающей с потенцированием системно-воспалительных реакций.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых – кандидатов наук за проект «Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в развитии респираторно-кардиальной коморбидности» (МК-5572.2013.7). Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным независимым

этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012, протокол № 2). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

В общей сложности было обследовано 212 человек в возрасте от 50 до 65 лет. Динамическое наблюдение за пациентами и их комплексное лабораторное и инструментально-функциональное обследование осуществлялись в условиях объединения «стационар – поликлиника ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 имени В. И. Ленина». Были выделены 6 групп пациентов: пациенты с ХОБЛ 2–3-й стадий вне обострения (35 человек), пациенты с ИБС: стенокардией напряжения 2–3-го функциональных классов (35 человек), пациенты с АГ 2-й стадии (35 человек), пациенты с сочетанием ХОБЛ+ИБС (40 человек), пациенты с сочетанием ХОБЛ+АГ (40 человек) и группа соматически здоровых лиц (27 человек).

Средний возраст обследованных больных составил $62,9 \pm 1,1$ года. По половому признаку преобладали мужчины – 71,1%, женщин было 28,9%. Средний возраст мужчин составил $62,7 \pm 1,3$ года, женщин – $60,2 \pm 2,2$ года. Средняя длительность заболевания – $17,5 \pm 0,9$ года. У мужчин средняя длительность заболевания была статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем у женщин ($18,8 \pm 1,1$ против $14,3 \pm 1,5$ года соответственно). У пациентов с сочетанием ХОБЛ+АГ, ХОБЛ+ИБС артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца развились на фоне уже диагностированной хронической обструктивной болезни легких. Длительность АГ составила $7,8 \pm 2,5$ года. Длительность ИБС – $6,2 \pm 1,3$ года.

Диагноз ХОБЛ и стадии заболевания устанавливались по рекомендациям, представленным программой «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких».

Диагноз стабильной стенокардии выставляли в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение стабильной стенокардии» (2008). Диагноз АГ, определение стадии, расчет риска развития осложнений определялись на основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований согласно национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению АГ (2001, 2005, 2008).

Критерии исключения: сопутствующие болезни органов дыхания (рак, туберкулез, пневмония), злокачественные новообразования любой локализации, системные заболевания соединительной ткани, эндокринная патология, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, острые и хронические воспалительные заболевания в фазе обострения.

Определение уровней фракталкина в образцах плазмы осуществлялось с помощью иммуноферментного набора для количественного определения фракталкина (CX3CL1) в биологических жидкостях с применением тест-системы «RayBio® Human Fractalkine» фирмы «RayBiotech, Inc.» (США).

Определение С-реактивного протеина проводили методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением. Минимально определяемая концентрация СРП составила 0,1 мкг/мл. Для калибровки использовали коммерческий мультикалибратор «CRP (HS) Wide Range Multi – Calibrator Set HTI» фирмы «High Technology Inc.» (США).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы «STATISTICA 7.0, Stat Soft, Inc.» [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Проведя исследование уровня фракталкина у больных с респираторно-кардиальной коморбидностью, мы получили следующие результаты. Уровень фракталкина в плазме крови пациентов с мононозонологией (ГБ, ХОБЛ, ИБС) статистически значимо ($p < 0,001$) превышал уровень фракталкина в плазме соматически здоровых лиц. Так, медиана, интерквартильные и интерпроцентильные (5; 95) размахи уровня фракталкина при ГБ составили 0,43 [0,34; 0,55], [0,31; 0,60] нг/мл, при ИБС – 0,81 [0,48; 0,97], [0,32; 1,12] нг/мл, при ХОБЛ – 1,23 [0,75; 2,01], [0,38; 2,19] нг/мл против 0,31 [0,31; 0,32], [0,30; 0,35] нг/мл в группе соматически здоровых лиц, что отражало гиперпродукцию данного пептида при указанной патологии и наличие системной воспалительной активации. Наличие системной воспалительной активации у пациентов исследуемых групп подтверждалось статистически значимым повышением уровня С-реактивного протеина (СРП) по сравнению с группой соматически здоровых лиц. Так в группе больных ХОБЛ уровень СРП составил 8,9 [1,2; 15,4] мкг/мл, в группе больных АГ – 4,9 [0,5; 8,2] мкг/мл, в группе больных ИБС – 7,8 [2,9; 12,7] мкг/мл, при сочетании ХОБЛ+АГ – 7,9 [1,4; 16,8] мкг/мл, при сочетании ХОБЛ+ИБС – 10,4 [3,8; 21,4] мкг/мл, что во всех группах было статистически значимо ($p < 0,001$) выше, чем в группе соматически здоровых лиц – 0,7 [0,1; 2,1] мкг/мл.

В группе больных с сочетанием ХОБЛ+ГБ медиана, интерквартильные и интерпроцентильные размахи уровня фракталкина составили 1,49 [1,04; 2,08], [0,57; 2,27] нг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,001$).

При межгрупповом сравнении данных (Kruskal-Wallis ANOVA test) в группах больных АГ, ХОБЛ и ХОБЛ+АГ различия были статистически значимы – H ($df=2$; $n=110$) = 51,43; $p_6 < 0,001$). Однако при попарном сравнении групп было установлено, что уровень фрак-

талкина у больных ХОБЛ был статистически значимо выше, чем в группе больных АГ ($p < 0,001$), что отражало закономерно большую выраженность системной воспалительной активации у пациентов с ХОБЛ по сравнению с больными АГ. При попарном сравнении данных в группе больных с сочетанием ХОБЛ+АГ с данными в группах пациентов с мононозонологией (АГ, ХОБЛ) было установлено, что уровень фракталкина у пациентов с сочетанием ХОБЛ+АГ был статистически значимо выше, чем в группе больных АГ ($p < 0,001$), и не имел статистически значимых различий с группой больных ХОБЛ ($p = 0,234$).

Из полученных данных мы сделали вывод, что и у пациентов с АГ, и у больных ХОБЛ имеет место активация системного воспаления, статистически значимо более выраженная при ХОБЛ. В то же время развитие АГ у пациентов с ХОБЛ не сопровождается усилением системной воспалительной активации и увеличением уровня фракталкина по сравнению с мононозонологией (ХОБЛ).

В группе больных с сочетанием ХОБЛ+ИБС медиана и интерпроцентильные размахи уровня фракталкина составили 2,15 [1,95; 2,36] нг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с группой соматически здоровых лиц ($p < 0,001$). Причем различия с группой больных ИБС ($p < 0,001$) и с группой больных ХОБЛ ($p < 0,001$) были статистически значимы.

Таким образом, при коморбидном сочетании ХОБЛ+ИБС имеет место повышение продукции фракталкина по сравнению с мононозонологией (ХОБЛ, ИБС), взаимосвязь нарастания воспалительного ответа у пациентов с ХОБЛ с присоединением ИБС, что также подтверждалось при межгрупповом (ХОБЛ, ИБС, ХОБЛ+ИБС) сравнении данных (Kruskal-Wallis ANOVA test H ($df=2$; $n=110$) = 67,43; $p < 0,001$). Сочетание ХОБЛ+ИБС более неблагоприятно в отношении системной воспалительной активации и избыточной продукции фракталкина, чем сочетание ХОБЛ+АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кетлинский С. А. Иммунология для врача. – СПб: изд-во «Гиппократ», 1998. – 176 с.
2. Ковальчук Л. В. Хемокины – новое семейство цитокинов, регулирующих миграцию лейкоцитов // Микробиология. – 2000. – № 1. – С. 90–94.
3. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «STATISTICA». – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
4. Тоголян А. А. Роль хемокинов и их рецепторов в иммунорегуляции // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 7–15.
5. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.

Поступила 10.07.2013