

# Оценка маркеров воспаления и коагуляционного гемостаза у пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с сопутствующей гиперхолестеринемией

И.Н.Таран<sup>1,2</sup>, О.А.Архипова<sup>1</sup>, В.П.Масенко<sup>1</sup>, А.Б.Добровольский<sup>1</sup>, Т.В.Мартынюк<sup>1,3</sup>

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова: 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15А;

2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»: Кемерово, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6;

3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

## Информация об авторах

**Таран Ирина Николаевна** – аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, младший научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (968) 654-94-06; e-mail: zaviirina@mail.ru

**Архипова Ольга Александровна** – к. м. н., научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-68-33; e-mail: Olga\_ark@list.ru

**Масенко Валерий Павлович** – д. м. н., профессор, руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-64-56; e-mail: massenko@mail.ru

**Добровольский Анатолий Борисович** – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник отдела атеротромбоза Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-63-04; e-mail: abdobrovolsky@inbox.ru

**Мартынюк Тамара Витальевна** – д. м. н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru

## Резюме

За последнее десятилетие изменилась характеристика пациентов с идиопатической (ИЛГ) и хронической тромбоэмболической (ХТЭЛГ) легочной гипертензией: увеличился возраст на момент дебюта заболевания, расширился спектр коморбидной патологии. Представляется актуальным изучение вклада дислипидемии в характер воспалительных и коагуляционных нарушений у данных пациентов. **Целью** исследования явилась оценка воспалительных и коагуляционных нарушений у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ в зависимости от выраженности дислипидемии. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с ИЛГ ( $n = 22$ ) и неоперабельной ХТЭЛГ ( $n = 6$ ), осложненной гиперхолестеринемией (уровень общего холестерина (ОХС)  $> 5,8$  ммоль / л). Группа контроля ( $n = 20$ ) состояла из здоровых добровольцев с нормальным уровнем ОХС. Уровни сыровороточных цитокинов – интерлейкина (IL)-2, -4, -5, -6, -10, -12, интерферона (IFN)- $\gamma$  определялись с помощью мультиплексного флуоресцентного анализатора GEN-PROBE (Luminex 200) с набором Bio-Plex Precision Pro. Уровень фактора Виллебранда определялся методом имунотурбидиметрии при помощи набора STA-Liatest VWF: Ag. Проводилась оценка уровней D-димера, фибриногена, C-реактивного белка, общий анализ крови. **Результаты.** У пациентов с ХТЭЛГ выявлен более низкий уровень IL-2 и более выраженные признаки хронической сердечной недостаточности по сравнению с группой ИЛГ. У больных ИЛГ и ХТЭЛГ при показателе ОХС  $> 6,5$  ммоль / л выявлены тесные положительные корреляционные связи между уровнями IL-10, -4, -12 и частотой синкопальных состояний, IFN- $\gamma$  и значением сердечного индекса (СИ), умеренная отрицательная корреляционная связь между уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и средним давлением в легочной артерии (ДЛА<sub>ср</sub>). Выявлены корреляционные связи, показывающие снижение количества тромбоцитов, тромбокрит при повышении ДЛА<sub>ср</sub> и среднего давления в правом предсердии (ПП) при увеличении диаметра правой ветви легочной артерии; повышение уровня D-димера при увеличении площади ПП, размера правого желудочка, степени трикуспидальной регургитации и снижении СИ. **Заключение.** Значимых различий в уровне воспалительных и коагуляционных маркеров, за исключением IL-2, у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ не обнаружено. Дислипидемия сопровождается активацией воспаления. Для определения прогностической ценности снижения уровней ЛПВП у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ требуются дальнейшие исследования.

**Ключевые слова:** идиопатическая легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, воспаление, коагуляционный гемостаз, гиперхолестеринемия.

Для цитирования: Таран И.Н., Архипова О.А., Масенко В.П., Добровольский А.Б., Мартынюк Т.В. Оценка маркеров воспаления и коагуляционного гемостаза у пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с сопутствующей гиперхолестеринемией. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 175–183. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-175-183

# Evaluation of inflammatory and coagulation markers in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension with comorbid hypercholesterolemia

Irina N. Taran<sup>1,2</sup>, Ol'ga A. Arkhipova<sup>1</sup>, Valeriy P. Masenko<sup>1</sup>, Anatoliy B. Dobrovol'skiy<sup>1</sup>, Tamila V. Martynyuk<sup>1,3</sup>

1 – A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia: 3-ya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552, Russia;

2 – Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Department of Russian Academy of Science: Sosnovyy bul'var 6, Kemerovo, 650002, Russia;

3 – N.I. Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

## Author information

**Irina N. Taran**, Postgraduate student, Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; Junior Researcher, Laboratory of Rehabilitation, Division of Multifocal Atherosclerosis, Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Department of Russian Academy of Science; tel.: (968) 654-94-06; e-mail: zaviirina@mail.ru

**Ol'ga A. Arkhipova**, Candidate of Medicine, Researcher, Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-68-33; e-mail: Olga\_ark@list.ru

**Valeriy P. Masenko**, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Neurohumoral and Immunological Investigations, L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-64-56; e-mail: massenko@mail.ru

**Anatoliy B. Dobrovol'skiy**, Doctor of Biology, Professor, Chief Researcher, Division of Atherothrombosis, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-63-04; e-mail: abdobrovolsky@inbox.ru

**Tamila V. Martynyuk**, Doctor of Medicine, Head of Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; Professor, Department of Cardiology, Faculty of Postgraduate Medical Training, N.I. Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru

## Summary

**The aim** of the study was to assess inflammatory and coagulation disorders in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in dependence on dyslipidemia. **Methods.** The study involved 22 patients with IPAH and 6 patients with inoperable CTEPH complicated by hypercholesterolemia (total cholesterol (TC) level > 5.8 mmol/L). Healthy volunteers with normal TC level ( $n = 20$ ) were included in a control group. We measured serum cytokine concentrations, such as interleukin (IL)-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, and interferon (INF)- $\gamma$ , using a multiplex fluorescent analyzer GEN-PROBE (Luminex 200) with Bio-Plex Precision Pro set. Von Willebrand factor was measured using an immunoturbidimetric assay with STA-Liatest VWF: Ag set. D-dimer, fibrinogen, C-reactive protein, and the total blood cell count were also measured. **Results.** CTERH patients had lower IL-2 level and more prominent signs of chronic heart failure (CHF) compared to patients with IPAH. Serum levels of IL-10, IL-4, and IL-12 were significantly related to syncope frequency, INF- $\gamma$  level and cardiac index (CI). High density lipoprotein (HDL) level was inversely related to mean pulmonary arterial pressure (mPAP) in IPAH/CTEPH patients with TC > 6.5 mmol/L. Decreased thrombocyte count and decreased thrombocrit were associated with increased mPAP and mean right atrium (RA) pressure in patients with dilated right pulmonary artery. Increased D-dimer level was associated with enlarged RA area, enlarged right ventricle size, tricuspid regurgitation and decreased CI. **Conclusion.** Serum concentrations of the inflammatory and coagulation markers, excepting IL-2, did not differ significantly in patients with IPAH and CTEPH. Dyslipidemia was associated with activation of inflammation. Further studies are needed to estimate a predictive value of decreased HDL in patients with IPAH and CTEPH.

**Key words:** idiopathic pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, inflammation, coagulation hemostasis, hypercholesterolemia.

For citation: Taran I.N., Arkhipova O.A., Masenko V.P., Dobrovol'skiy A.B., Martynyuk T.V. Evaluation of inflammatory and coagulation markers in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension with comorbid hypercholesterolemia. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 175–183 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-175-183

В спектре различных форм легочной гипертензии (ЛГ) особое место занимают идиопатическая (ИЛГ) и хроническая тромбоэмболическая (ХТЭЛГ) ЛГ, т. к. они обладают схожими гемодинамическими характеристиками, являясь прекапиллярными формами ЛГ.

Основу современной теории патогенеза ЛГ составляют эндотелиальная дисфункция (ЭД) или повреждение эндотелия с нарушением баланса вазоконстрикторных (эндотелин-1, тромбоксан, ингибитор тканевого активатора плазминогена) и вазодилатирующих факторов (оксид азота – NO, простациклин, брадикинин) [1], а также воспале-

ние [2] и аутоиммунное повреждение [3, 4], что в свою очередь приводит к трансформации состояния легочного сосудистого русла в прокоагулянтное и развитию тромбоза *in situ*. Важную роль в формировании морфологической картины у пациентов с ИЛГ играют изменения клеточного иммунного статуса, отражающиеся в снижении числа Т-хелперов / индукторов, цитотоксических Т-лимфоцитов и лимфоцитов, несущих молекулу адгезии, в увеличении содержания активированных лимфоцитов [4]. Воспалительные биологические медиаторы, циркулирующие в кровотоке, в т. ч. система цитокинов, также вносят существенный вклад в процесс ремоде-

лирования легочного сосудистого русла с возникновением инфильтратов в сосудистой стенке, состоящих из макрофагов и лимфоцитов [2, 5–10].

Важную роль в патогенезе неоперабельных форм ХТЭЛГ играет дистальная васкулопатия за счет ЭД, когда включаются ИЛГ-подобные патофизиологические механизмы в виде клеточной пролиферации, гипертрофии, миграции клеток, апоптоза, продукции и деградации межклеточного матрикса [11, 12].

У пациентов с ИЛГ часто по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и мультиспиральной компьютерной томографии легких с ангиопульмонографией обнаруживаются пристеночные тромботические массы в стволе и главных ветвях легочной артерии (тромбоз *in situ*), что трактуется как вторичные тромбообразования на фоне имеющегося повышенного воспалительного и гиперкоагуляционного состояния [2, 11–14]. Роль нарушения гемостаза в формировании ХТЭЛГ очевидна, тогда как факторы, участвующие в формировании гиперкоагуляционного состояния у пациентов с ИЛГ, изучены не полностью.

Известно, что эндотелий активно участвует в процессе коагуляции, продуцируя фактор Виллебранда, несущий функцию адгезивного белка при взаимодействии тромбоцитов со стенкой сосуда. Повышение его уровня способствует тромбозу *in situ* у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), и, вероятнее всего, отражает эндотелиальное повреждение и ЭД, которые могут независимо влиять на выживаемость [14]. Нарушения гемостаза у пациентов с ЛГ проявляются повышенным уровнем плазменного фибриногена, D-димера, нарушением метаболизма серотонина в тромбоцитах, повышением активности и увеличением среднего объема тромбоцитов [13, 15].

Нельзя исключить, что в случае гиперхолестеринемии при ЛГ может усугубиться имеющееся ремоделирование легочного сосудистого русла за счет более выраженной ЭД. Исследование нарушения функции эндотелиальных клеток и тромбоцитов, антитромботических и фибринолитических факторов у пациентов с ЛГ позволит своевременно верифицировать и предотвратить быстрое прогрессирование заболевания за счет ранней коррекции описанных аномалий.

Целью исследования явилась оценка воспалительных и коагуляционных нарушений у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ в зависимости от выраженности дислипидемии. В задачи исследования входило изучение уровня маркеров воспаления и коагуляционного гемостаза в зависимости от этиологии ЛГ и при различной выраженности дислипидемии, а также изучение взаимосвязи маркеров воспаления и коагуляционного гемостаза с параметрами, отражающими тяжесть ЛГ и риск летального исхода.

## Материалы и методы

Данное пилотное исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Протокол исследования одоб-

рен Комитетом по вопросам этики в клинической кардиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 220, дата заседания комитета – 31.10.16). Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование были включены пациенты с ЛГ ( $n = 28$ ; средний возраст –  $47,9 \pm 8,55$  года) – ИЛГ ( $n = 22$ ) и неоперабельной ХТЭЛГ с гиперхолестеринемией ( $n = 6$ ) (уровень общего холестерина (ОХС)  $> 5,8$  ммоль / л). У всех больных исключена ишемическая болезнь сердца. Группа контроля состояла из здоровых добровольцев с нормальным уровнем ОХС ( $n = 20$ ; средний возраст –  $47,8 \pm 5,3$  года). Диагноз ИЛГ и ХТЭЛГ устанавливался согласно алгоритму, приведенному в рекомендациях Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology – ESC*) и Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) по диагностике и лечению пациентов с ЛГ [13, 16]. Статус операбельности пациентов с ХТЭЛГ оценивался мультидисциплинарной командой, включающей кардиологов, лучевых диагностов, рентгенэндоваскулярных и сердечно-сосудистых хирургов.

Уровни сывороточных цитокинов – интерлейкина (IL)-2, -4–6, -10, -12, IFN- $\gamma$  определялись с помощью мультиплексного флуоресцентного анализатора GEN-PROBE (*Luminex 200*) набором *Bio-Plex Precision Pro*.

Из профибринолитических и прокоагулянтных маркеров оценивались уровни фактора Виллебранда (методом иммунотурбидиметрии набором STA-Liatest VWF: Ag), фибриногена, D-димера, анти-тромбина III, С-реактивного белка (СРБ) и международное нормализованное отношение (МНО), а также параметры общего анализа крови.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы *Statistica* (версия 10,0 для *Windows*) (*StatSoftInc.*, США), предусматривающей возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценка различий между группами и подгруппами проводилась с использованием критерия Манна–Уитни (U-критерий). Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ . Для оценки корреляционной связи между параметрами использовался коэффициент корреляции Спирмена. Результаты исследований представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль).

## Результаты и обсуждение

В исследование включены 2 группы пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ и здоровые добровольцы, достоверно не различавшиеся по возрасту. Больные с ЛГ были сопоставимы по функциональному статусу,

гемодинамическим показателям и данным ЭхоКГ (табл. 1). По сравнению с пациентами с ИЛГ в случае ХТЭЛГ наблюдались более выраженные признаки правожелудочковой хронической сердечной недостаточности (ХСН) ( $p = 0,03$ ) в виде высокого центрального венозного давления согласно данным трансторакальной ЭхоКГ, определяемого с учетом размера нижней полой вены и ее коллабирова на вдохе. Различий в других признаках ХСН между пациентами с ХТЭЛГ и ИЛГ (в виде пульсации шейных вен, жидкости в перикарде, венозного застоя печени, отеков стоп и голеней) не выявлено (см. табл. 1).

Поскольку значимых клинических различий между группами ИЛГ и ХТЭЛГ не отмечено, для оценки липидного спектра эти группы были объединены с формированием 3 подгрупп по уровню ОХС:  $< 6,5$ ,  $6,5-7,0$ ,  $> 7$  ммоль / л. При ИЛГ и ХТЭЛГ наблюдались более высокие уровни ОХС ( $p = 0,03$ ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ( $p = 0,02$ ) и более низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ( $p = 0,03$ ) при сравнении с группой здоровых добровольцев (контроль) (табл. 2).

При оценке уровня IL по группам установлено, что по сравнению с группой контроля при ИЛГ и ХТЭЛГ уровень IL-6 ( $p = 0,0002$ ) и IL-10 ( $p = 0,01$ )

был выше, а IL-4 ( $p = 0,0004$ ) — ниже; уровень IFN- $\gamma$  ( $p = 0,03$ ) был ниже у пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с группой контроля (табл. 2, см. рисунок). По уровню цитокинов значимых различий между пациентами с ИЛГ и ХТЭЛГ не выявлено, за исключением значения IL-2 ( $p = 0,03$ ). Более низкое значение IL-2 ( $p = 0,03$ ) выявлено в случае ХТЭЛГ при сравнении с ИЛГ (см. табл. 2). При этом более низкие уровни IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$  выявлены как при ХТЭЛГ, так и при ИЛГ с явлениями ХСН.

При проведении корреляционного анализа выявлена значимая положительная корреляционная связь между уровнями IL-10, -4, -12 в сыворотке крови и частотой синкопальных состояний ( $r = 0,89$ ;  $p = 0,001$ ;  $r = 0,82$ ;  $p = 0,02$ ;  $r = 0,78$ ;  $p = 0,005$  соответственно) при ИЛГ и ХТЭЛГ и значении ОХС  $> 6,5$  ммоль / л ( $n = 11$ ) (табл. 3). Также зарегистрирована положительная корреляционная связь между уровнем IFN- $\gamma$  и значением сердечного индекса (СИ) ( $r = 0,74$ ;  $p = 0,03$ ) у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ при ОХС  $> 6,5$  ммоль / л ( $n = 8$ ) (см. табл. 3). Обнаружена умеренная отрицательная корреляционная связь между уровнями ЛПВП и ДЛА<sub>ср.</sub> ( $r = -0,74$ ;  $p = 0,03$ ) у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ при значении ОХС  $> 6,5$  ммоль / л ( $n = 8$ ).

В случаях ИЛГ и ХТЭЛГ при уровне ОХС  $> 7$  ммоль / л ( $n = 5$ ) выявлена тесная положительная

Таблица 1

*Демографическая, клиничко-функциональная, гемодинамическая характеристика пациентов с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией*

Table 1

*Demographic, clinical, functional and hemodynamic characteristics of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)*

Параметр	ИЛГ $n = 22$	Неоперабельная ХТЭЛГ $n = 6$	Здоровые добровольцы $n = 20$
Возраст, годы	47,0 [35,0; 55,7]	50,0 [44,0; 55,0]	48,0 [37,0; 55,0]
Женщины, $n$ (%)	19 (83)	3 (50)	13 (69)
Обмороки, %	18	17	—
Диаметр НПВ, см	1,8 [1,8; 2,0]	2,4 [2,2; 2,5]*	—
Диаметр НПВ на высоте вдоха, см	0,9 [0,7; 1,0]	1,0 [1,0; 1,1]*	—
ФК	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,3; 3,0]	—
Дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, м	459,0 [435,0; 527,0]	372,0 [342,7; 449,5]	—
$S_{пп}$ , см	18,2 [15,7; 22,9]	24,5 [18,5; 34,5]	—
Катетеризация правых отделов сердца			
СДЛА, мм рт. ст.	90,0 [77,0; 97,0]	81,5 [76,0; 86,7]	—
ДЛА <sub>ср.</sub> , мм рт. ст.	52,0 [44,0; 58,0]	42,5 [39,7; 45,0]	—
СИ, л / мин / м <sup>2</sup>	2,0 [1,9; 2,3]	2,1 [1,7; 2,5]	—

Примечание: \* —  $p < 0,05$  между пациентами с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией; ИЛГ — идиопатическая, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ФК — функциональный класс; НПВ — нижняя полая вена; 6-МШТ — 6-минутный шаговый тест; ХСН — хроническая сердечная недостаточность;  $S_{пп}$  — площадь правого предсердия; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ДЛА<sub>ср.</sub> — среднее давление в легочной артерии; СИ — сердечный индекс. Note. \*,  $p < 0,05$  for comparisons between patients with IPAH vs CTEPH.

Таблица 2

*Показатели липидного спектра и уровень цитокинов у пациентов с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией*

Table 2

*Lipid profile and cytokine concentrations in with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)*

Параметр	ИЛГ $n = 22$	Неоперабельная ХТЭЛГ $n = 6$	Здоровые добровольцы $n = 20$
Липидный спектр, ммоль / л			
ОХС	6,4 [6,1; 6,7]*	6,1 [5,8; 6,7]*	4,3 [4,0; 4,6]
ЛПНП	4,0 [3,7; 4,6]*	3,7 [3,6; 3,9]*	2,2 [1,9; 2,4]
ЛПВП	1,5 [1,2; 1,9]*	1,2 [1,1; 1,3]*	1,8 [1,6; 2,0]
Триглицериды	1,4 [1,1; 1,6]	1,4 [1,3; 2,6]	1,3 [1,0; 1,7]
Уровень цитокинов			
IFN- $\gamma$ , ЕД / мл	2,9 [1,5; 5,8]	1,5 [0,9; 3,2]*	4,7 [4,2; 5,8]
IL, пг / мл:			
2	3,8 [0,4; 7]*	0,2 [0,1; 1,7]**	—
4	1,0 [0,5; 1,8]*	0,7 [0,3; 1,3]*	29,2 [9,0; 46]
6	24,7 [14,0; 38,0]*	22,7 [15,6; 28,8]*	1,9 [1,3; 2,4]
10	4,3 [0,4; 9,0]*	2,3 [2,3; 6,2]*	0,6 [0,2; 1,2]
12	0,3 [0,1; 0,8]	0,1 [0,1; 0,2]	—

Примечание: \* —  $p < 0,05$  между пациентами с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией и здоровыми добровольцами; \*\* —  $p < 0,05$  между пациентами с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией и здоровыми добровольцами; ИЛГ — идиопатическая, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой, ЛПВП — высокой плотности; IFN — интерферон; IL — интерлейкин.

Notes. \*,  $p < 0,05$  for comparisons between patients with IPAH and CTEPH vs healthy volunteers; \*\*,  $p < 0,05$  for comparisons between patients with IPAH/CTEPH vs healthy volunteers.



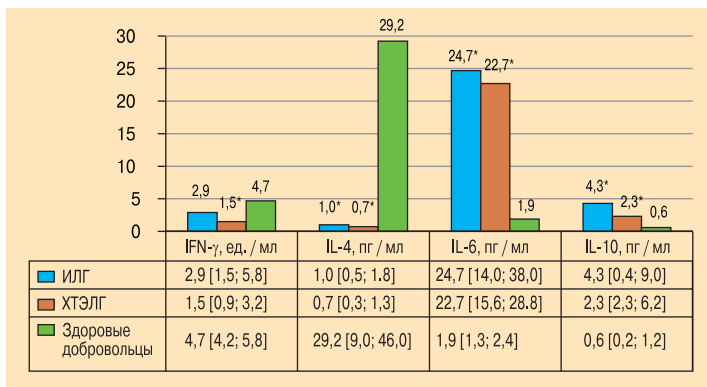


Рисунок. Уровень цитокинов у пациентов с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией и гиперхолестеринемией по сравнению со здоровыми добровольцами

Примечание: ИЛГ – идиопатическая, ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; IFN – интерферон; IL – интерлейкин; \* – различия между пациентами с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией и здоровыми добровольцами ( $p < 0,05$ ).

Figure. Cytokine levels in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) complicated by hypercholesterolemia compared to that in healthy volunteers

Note. \*, a difference between IPAH and CTEPH patients vs healthy volunteers;  $p < 0.05$ .

корреляционная связь ( $r = 0,95$ ;  $p = 0,01$ ) между уровнем IL-10 и площадью правого предсердия ( $S_{пп}$ ); см. табл. 3.

При оценке профибринолитических и прокоагулянтных маркеров достоверных различий между пациентами с ИЛГ и ХТЭЛГ не выявлено, в связи с чем для дальнейшего анализа больные объединены в единую группу. При ИЛГ / ХТЭЛГ наблюдалось увеличение ширины распределения тромбоцитов по объему при нормальных значениях медианы количества тромбоцитов, среднего объема тромбоцитов и тромбокрит, при этом выявлены достоверные различия количества тромбоцитов в зависимости от проводимой антитромботической терапии ( $p = 0,03$ ). Так, у лиц, получающих варфарин, уровень тромбоцитов оказался самым низким, в то время как у получающих эноксапарин натрия и ацетилсалициловую кислоту – наибольшим. Поскольку большинство больных ( $n = 16$ ) получали варфарин, выявлено увеличение медианы МНО. В исследуемой группе изменений медианы уровней фактора Виллебранда, D-димера, антитромбина III, СРБ, фибриногена по сравнению с референсными значениями не выявлено

но (табл. 4). Значимых корреляций с про- и противовоспалительными маркерами также не обнаружено.

Выявлены значимые корреляции, показывающие снижение количества тромбоцитов, тромбокрит при повышении ДЛА<sub>ср.</sub> ( $r = (-0,56)$ ;  $p = 0,009$ ;  $r = (-0,53)$ ;  $p = 0,009$ ) и среднего давления в правом предсердии (ДПП<sub>ср.</sub>) ( $r = (-0,61)$ ;  $p = 0,008$ ;  $r = (-0,44)$ ;  $p = 0,02$ ), при увеличении диаметра правой ветви ЛА ( $r = (-0,49)$ ;  $p = 0,01$ ;  $r = (-0,53)$ ;  $p = 0,009$  соответственно). Уровень фактора Виллебранда оказался прямо зависимым от уровня фибриногена ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,01$ ); уровень D-димера напрямую зависел от  $S_{пп}$  ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,01$ ), переднезаднего размера правого желудочка ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,03$ ), степени трикуспидальной регургитации ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,01$ ) и имел обратную зависимость от значения СИ ( $r = (-0,47)$ ;  $p = 0,01$ ).

Связь между тромботическими и геморрагическими событиями с остальными исследуемыми параметрами не выявлена, хотя у 8 из 28 пациентов в анамнезе отмечен эпизод тромбоэмболии ЛА, тромбоз вен нижних конечностей или острое нарушение мозгового кровообращения. Зарегистриро-

**Таблица 3**  
**Корреляционные связи между цитокинами и клинико-гемодинамическими параметрами у пациентов с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с уровнем общего холестерина  $> 6,5$  ммоль / л**

*A relationship between cytokine levels, and clinical and hemodynamic parameters in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension complicated by hypercholesterolemia (total cholesterol level  $> 6.5$  mmol/L)*

Параметр	$S_{пп}$ , см <sup>2</sup>	Частота обмороков	СИ, л / мин / м <sup>2</sup>
ОХС, ммоль / л	$> 7$	$> 6,5$	$> 6,5$
IFN-γ, Ед / мл	–	–	$r = 0,74^* (n = 8)$
IL, пг / мл:			
4	–	$r = 0,82^* (n = 11)$	–
10	$r = 0,95^* (n = 5)$	$r = 0,89^* (n = 11)$	–
12	–	$r = 0,78^* (n = 11)$	–

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; ОХС – общий холестерин;  $S_{пп}$  – площадь правого предсердия; СИ – сердечный индекс; IFN – интерферон; IL – интерлейкин.  
Note. \*,  $p < 0.05$ .

**Таблица 4**  
**Показатели профибринолитических и прокоагулянтных маркеров у пациентов с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией**

*Table 4*  
*Profibrinolytic and procoagulant markers in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension*

Показатель	Значение	Норма
Тромбоциты, $\times 10^9$ / л	241,5 [201,3; 306,25]	130–400
Средний объем тромбоцита, фл	8,2 [7,35; 8,95]	7,2–11,1
Тромбокрит, %	0,195 [0,17; 0,24]	0,02–1,0
Ширина распределения тромбоцитов по объему, %	19,2 [17,4; 20,0]	12–18
Фактор Виллебранда, %	106,0 [70,0; 145,0]	58–166
Фибриноген, г / л	2,08 [1,91; 2,46]	2,0–4,0
D-димер, мкг / мл	0,215 [0,135; 0,305]	0,0–0,5
Антитромбин III, %	106,0 [102,5–109,5]	80–120
С-реактивный белок, мг / л	0,38 [0,37; 1,26]	0,0–5,0
МНО	2,52 [2,03; 4,25]	$< 1,1$

Примечание: МНО – международное нормализованное отношение.

вано 2 геморрагических осложнения, проявляющиеся в виде носового кровотечения.

ЭД легочных сосудов является ключевым звеном патогенеза ЛГ. Применяемые в настоящее время для лечения ЛГ препараты обладают антипролиферативными, вазодилатирующими, противовоспалительными и антитромботическими свойствами, при этом отмечено не только улучшение гемодинамических показателей, функциональных способностей и качества жизни пациентов, но и значительное увеличение ее продолжительности. В настоящее время ведется активный поиск новых молекул патогенетической терапии, оцениваются возможности позитивного влияния дополнительной терапии, эффекты которой уже изучены при других заболеваниях. Одной из таких групп препаратов являются статины, которые воздействуют не только на клетки гладкой мускулатуры сосудов за счет ингибирования пролиферации и индукции апоптоза, вазодилатации, но и эндотелиальные клетки с помощью усиления экспрессии и активности eNOS и снижения оксидативного стресса и воспаления [17].

В пилотной работе выявлены изменения уровня сывороточных цитокинов у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ по сравнению со здоровыми добровольцами, что косвенно указывает на наличие дисбаланса воспалительного статуса и ЭД. При этом при ЛГ обнаружена активация как провоспалительных (IL-6), так и противовоспалительных (IL-10) маркеров. Выявленное повышение уровня т. н. раннего медиатора — провоспалительного цитокина IL-6 у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ по сравнению со здоровыми добровольцами, вероятно, является ответом на повреждение и прогрессирующее ремоделирование легочного сосудистого русла [18, 19], что, в свою очередь, может отражать тяжесть течения ЛГ [19]. Напротив, повышение уровня плейотропного цитокина IL-10, подавляющего продукцию провоспалительных цитокинов, служит компенсаторным механизмом в ответ на прогрессирование пролиферативных изменений легочного сосудистого русла [18, 19].

Значимых различий в уровне цитокинов, за исключением значения IL-2, между группами больных разной этиологии не выявлено. Более низкое значение IL-2 и наиболее выраженные признаки правожелудочковой ХСН наблюдались у пациентов с ХТЭЛГ при сравнении с ИЛГ. Однако уровни IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$  были ниже как при ХТЭЛГ, так при ИЛГ с явлениями ХСН. Полученные данные, вероятно, могут указывать на то, что низкие уровни IL-2, IL-4 и IFN- $\gamma$  могут в определенной степени являться маркерами наличия ХСН у пациентов с ЛГ и отражать функциональный статус пациентов, однако для подтверждения данной гипотезы требуется дальнейшее изучение проблемы, т. к. в настоящей работе больные были сопоставимы по ФК.

Выявленное достоверно более низкое значение уровня плейотропного цитокина — IFN- $\gamma$  у пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с контрольной группой в настоящем исследовании позволяет предположить возможное его участие при дефиците в воспалитель-

ном звене патогенеза этого заболевания. Несмотря на то, что роль IFN- $\gamma$  при ЛГ до конца неясна, его низкий уровень, по-видимому, может использоваться как дополнительный диагностический маркер ЛГ или указывать на снижение клеточного иммунного ответа у пациентов этой категории.

Представляет интерес связь повышенных значений параметров липидного спектра (ОХС и ЛПНП) с тяжестью заболевания и активностью воспалительных маркеров у больных ИЛГ и ХТЭЛГ. Так, при наличии гиперхолестеринемии с уровнем ОХС  $> 6,5$  ммоль / л увеличение уровней про- и противовоспалительных цитокинов (IL-10, -4 и -12) напрямую связано с частотой синкопальных состояний. При уровне ОХС  $> 7$  ммоль / л повышение уровней IL-10 напрямую связано с  $S_{пп}$ .

У пациентов с более высокими значениями ДЛА<sub>ср.</sub> выявлены более низкие значения ЛПВП. Известно, что ЛПВП могут препятствовать развитию воспалительного процесса [20], поэтому снижение этого показателя может указывать на истощение клеточных противовоспалительных механизмов в более тяжелых случаях. Эти находки представляют интерес, т. к. существуют данные о связи значений низкого плазменного уровня ЛПВП с наибольшей вероятностью клинического ухудшения и летального исхода у пациентов с ЛАГ [20–22]. В ряде работ у пациентов с ЛАГ при низком уровне ЛПВП наблюдались наиболее тяжелый ФК [20], высокий уровень мозгового натрийуретического пептида и наиболее высокие значения ДПП, что предполагает более выраженное ремоделирование легочного сосудистого русла у пациентов данной когорты [21]. В исследовании *C.M.Larsen et al.* продемонстрировано, что на момент верификации диагноза 5-летняя выживаемость при уровне ЛПВП  $> 54$  мг / дл составила 59 %, а при уровне ЛПВП  $< 34$  мг / дл — 30 % [22]. Таким образом, можно предположить возможность использования уровня ЛПВП как независимого предиктора тяжести заболевания и выживаемости у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ в качестве дополнения к ранее установленным предикторам.

Остается актуальным вопрос о применении статинов при ЛГ. В ряде экспериментальных исследований предполагалось, что статины способны замедлить развитие или даже способствовать регрессии установленной экспериментальной ЛАГ [23, 24]. Однако при оценке результатов клинических исследований по влиянию статинов на функциональный статус, параметры гемодинамики и выживаемость пациентов с ЛГ получены противоречивые данные [25, 26], в связи с чем, вероятно, дальнейшее изучение этого вопроса представляется перспективным. В настоящее время малоизученным остается также вопрос взаимодействия статинов с ЛАГ-специфической терапией и их влияние на профиль переносимости последней.

В проведенном исследовании при оценке профибринолитических и прокоагулянтных маркеров отмечено увеличение ширины распределения тромбоцитов по объему, что свидетельствует о наличии гетерогенности тромбоцитов и требует дальнейше-

го изучения. Однако значимых корреляций с про- и противовоспалительными маркерами не получено, что, возможно, исключает связь с воспалением, однако может быть следствием малой выборки пациентов.

У лиц, получающих варфарин, уровень тромбоцитов оказался приближенным к нижней границе нормы. Возможно, это связано с тем, что варфарин при ЛГ назначается, как правило, в более тяжелых случаях, и напрямую эти показатели не связаны.

Вероятно, из-за малой выборки изменений медианы уровней фактора Виллебранда, D-димера, антитромбина III, СРБ, фибриногена не выявлено.

Установлены значимые корреляции, показывающие снижение количества тромбоцитов, тромбокрита при повышении ДПП<sub>ср.</sub> и ДЛА<sub>ср.</sub> при увеличении диаметра правой ветви ЛА и повышение уровня D-димера при увеличении S<sub>пп</sub>, переднезаднего размера правого желудочка, степени трикуспидальной регургитации и снижении СИ. Можно предположить, что выявленные взаимосвязи могут косвенно отражать зависимость уровней профибринолитических и прокоагулянтных маркеров от тяжести состояния пациентов с ЛГ. При этом в случае антитромботической терапии нарушения профибринолитических и прокоагулянтных маркеров могут нивелироваться.

## Заключение

В проведенной работе значимых различий в уровне воспалительных и коагуляционных маркеров, за исключением уровня IL-2, у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ не обнаружено. Впервые установлено, что активность маркеров воспаления при ИЛГ и ХТЭЛГ возрастает прямо пропорционально выраженности дислипидемии. Выявленные корреляционные связи уровней маркеров воспаления и коагуляционного гемостаза с параметрами шкалы стратификации риска летального исхода у пациентов с ЛАГ (S<sub>пп</sub>, частота синкопальных состояний, ДПП<sub>ср.</sub>, СИ) предполагают возможное использование данных маркеров в прогнозировании исходов пациентов с ИЛГ / неоперабельной ХТЭЛГ. Использование оценки уровня ЛПВП как независимого предиктора тяжести заболевания и выживаемости у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ требует дальнейшего изучения. Необходимо проведение дополнительных исследований по оценке эффективности терапии статинами в качестве дополнительного метода лечения пациентов с ЛГ.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Данное исследование финансировалось в рамках темы научно-исследовательской работы № 54 на базе Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Финансирование процесса публикации статьи отсутствует.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest in relation to this study. The study was conducted within a framework of a research field at A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National

Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia. The publication was not financially supported.

## Литература

1. Yuan J.X., Rubin L.J. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: the need for multiple hits. *Circulation*. 2005; 111 (5): 534–538. DOI: 10.1161/01.CIR.0000156326.48823.55.
2. Dorfmueller P., Perros F., Balabanian K., Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (2): 358–363. DOI: 10.1183/09031936.03.00038903.
3. Blum L.K., Cao R.R.L., Sweatt A.J. et al. Circulating plasmablasts are elevated and produce pathogenic anti-endothelial cell autoantibodies in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. J. Immunol.* 2018; 48 (5): 874–884. DOI: 10.1002/eji.201747460.
4. Мартынюк Т.В., Зыков К.А., Антонова О.Ю. и др. Влияние бозентана на клинический статус и клеточное звено иммунитета у больных идиопатической легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (1): 25–31.
5. Tuder R.M., Groves B., Badesch D.B., Voelkel N.F. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am. J. Pathol.* 1994; 144 (2): 275–285.
6. Frid M.G., Brunetti J.A., Burke D.L. et al. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling requires recruitment of circulating mesenchymal precursors of a monocyte/macrophage lineage. *Am. J. Pathol.* 2006; 168 (2): 659–669. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050599.
7. Perros F., Dorfmueller P., Souza R. et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 937–943. DOI: 10.1183/09031936.00104706.
8. Stenmark K.R., Davie N.J., Reeves J.T., Frid M.G. Hypoxia, leukocytes, and the pulmonary circulation. *J. Appl. Physiol.* 2005; 98 (2): 715–721. DOI: 10.1152/japplphysiol.00840.2004.
9. Tuder R.M., Marecki J.C., Richter A. et al. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin. Chest Med.* 2007; 28 (1): 23–42. DOI: 10.1016/j.ccm.2006.11.010.
10. Наконечников С.Н., Зыков К.А., Мартынюк Т.В. и др. Профиль провоспалительных маркеров у пациентов с различными формами легочной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2010; (3): 61–66.
11. Наконечников С.Н., Зыков К.А., Рвачева А.В. и др. Особенности воспалительного процесса при различных формах легочной гипертензии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010; 8 (122): 141–147.
12. Rubin L.J. Therapy of pulmonary hypertension: the evolution from vasodilators to antiproliferative agents. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1308–1309. DOI: 10.1164/rccm.2208008.
13. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Итоги Европейского конгресса кардиологов 2015 года: новая версия рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2015; (4): 3–10.
14. Kawut S.M., Horn E.M., Berekashvili K.K. et al. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2005; 128 (4): 2355–2362. DOI: 10.1378/chest.128.4.2355.
15. Can M.M., Tanboğa I.H., Demircan H.C. et al. Enhanced hemostatic indices in patients with pulmonary arterial hyper-



- tension: An observational study. *Thromb. Res.* 2010; 126 (4): 280–282. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.06.020.
16. Galie' N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 903–975. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
  17. Kawut S.M., Bagiella E., Lederer D.J. et al. Randomized clinical trial of aspirin and simvastatin for pulmonary arterial hypertension: ASA-STAT. *Circulation.* 2011; 123 (25): 2985–2993. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015693.
  18. Chen C.C., Manning A.M. TGF- $\beta$ 1, IL-10 and IL-4 differentially modulate the cytokine-induced expression of IL-6 and IL-8 in human endothelial cells. *Cytokine.* 1996; 8 (1): 58–65. DOI: 10.1006/cyto.1995.0008.
  19. Soon E., Holmes A.M., Treacy C.M. et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2010; 122 (9): 920–927. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933762.
  20. Zhao Q.H., Peng F.H., Wei H. et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol levels as a prognostic indicator in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110 (3): 433–439. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.042.
  21. Heresi G.A., Aytekin M., Newman J. et al. Plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (5): 661–668. DOI: 10.1164/rccm.201001-0007OC.
  22. Larsen C.M., McCully R.B., Murphy J.G. et al. Usefulness of high-density lipoprotein cholesterol to predict survival in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2016; 118 (2): 292–297. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.04.028.
  23. Taraseviciene-Stewart L., Scerbavicius R., Choe K.H. et al. Simvastatin causes endothelial cell apoptosis and attenuates severe pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2006; 291 (4): 668–676. DOI: 10.1152/ajplung.00491.2005.
  24. Chen L., Nakano K., Kimura S. et al. Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin into lungs ameliorates the development and induces regression of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension. *Hypertension.* 2011; 57 (2): 343–350. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157032.
  25. Rysz-Górzynska M., Gluba-Brzązka A., Sahebkar A. et al. Efficacy of statin therapy in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2016; 6: 30060. DOI: 10.1038/srep30060.
  26. Holzhauser L., Hovnanians N., Eshetehardi P. et al. Statin therapy improves survival in patients with severe pulmonary hypertension: a propensity score matching study. *Heart Vessels.* 2017; 32 (8): 969–976. DOI: 10.1007/s00380-017-0957-8.
  27. lial cell autoantibodies in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. J. Immunol.* 2018; 48 (5): 874–884. DOI: 10.1002/eji.201747460.
  28. Martynjuk T.V., Zykov K.A., Antonova O.Ju. et al. [Effect of bosentan on clinical status and cellular immunity of patients with idiopathic pulmonary hypertension]. *Terapevticheskij arhiv.* 2013; 85 (1): 25–31 (in Russian).
  29. Tuder R.M., Groves B., Badesch D.B., Voelkel N.F. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am. J. Pathol.* 1994; 144 (2): 275–285.
  30. Frid M.G., Brunetti J.A., Burke D.L. et al. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling requires recruitment of circulating mesenchymal precursors of a monocyte/macrophage lineage. *Am. J. Pathol.* 2006; 168 (2): 659–669. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050599.
  31. Perros F., Dorfmueller P., Souza R. et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 937–943. DOI: 10.1183/09031936.00104706.
  32. Stenmark K.R., Davie N.J., Reeves J.T., Frid M.G. Hypoxia, leukocytes, and the pulmonary circulation. *J. Appl. Physiol.* 2005; 98 (2): 715–721. DOI: 10.1152/japplphysiol.00840.2004.
  33. Tuder R.M., Marecki J.C., Richter A. et al. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin. Chest Med.* 2007; 28 (1): 23–42. DOI: 10.1016/j.ccm.2006.11.010.
  34. Nakonechnikov C.N., Zykov K.A., Martynjuk T.V. et al. [A pattern of proinflammatory markers in patients with different types of pulmonary hypertension]. *Sistemnye gipertenzii.* 2010; (3): 61–66 (in Russian).
  35. Nakonechnikov S.N., Zykov K.A., Rvacheva A.V. et al. The features of inflammatory pattern at different forms of pulmonary hypertension. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2010; 8 (122): 141–147 (in Russian).
  36. Rubin L.J. Therapy of pulmonary hypertension: the evolution from vasodilators to antiproliferative agents. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1308–1309. DOI: 10.1164/rccm.2208008.
  37. Chazova I.E., Martynjuk T.V., Nakonechnikov S.N. [Results of European Congress of Cardiology 2015: a new version of guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *Evrasijskii kardiologicheskii zhurnal.* 2015; (4): 3–10 (in Russian).
  38. Kawut S.M., Horn E.M., Berekashvili K.K. et al. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2005; 128 (4): 2355–2362. DOI: 10.1378/chest.128.4.2355.
  39. Can M.M., Tanboğa I.H., Demircan H.C. et al. Enhanced hemostatic indices in patients with pulmonary arterial hypertension: An observational study. *Thromb. Res.* 2010; 126 (4): 280–282. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.06.020.
  40. Galie' N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 903–975. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
  41. Kawut S.M., Bagiella E., Lederer D.J. et al. Randomized clinical trial of aspirin and simvastatin for pulmonary arterial hypertension: ASA-STAT. *Circulation.* 2011; 123 (25): 2985–2993. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015693.
  42. Chen C.C., Manning A.M. TGF- $\beta$ 1, IL-10 and IL-4 differentially modulate the cytokine-induced expression of IL-6 and IL-8 in human endothelial cells. *Cytokine.* 1996; 8 (1): 58–65. DOI: 10.1006/cyto.1995.0008.

Поступила 26.10.18

## References

1. Yuan J.X., Rubin L.J. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: the need for multiple hits. *Circulation.* 2005; 111 (5): 534–538. DOI: 10.1161/01.CIR.0000156326.48823.55.
2. Dorfmueller P., Perros F., Balabanian K., Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (2): 358–363. DOI: 10.1183/09031936.03.00038903.
3. Blum L.K., Cao R.R.L., Sweatt A.J. et al. Circulating plasmablasts are elevated and produce pathogenic anti-endothe-

4. lial cell autoantibodies in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. J. Immunol.* 2018; 48 (5): 874–884. DOI: 10.1002/eji.201747460.
5. Martynjuk T.V., Zykov K.A., Antonova O.Ju. et al. [Effect of bosentan on clinical status and cellular immunity of patients with idiopathic pulmonary hypertension]. *Terapevticheskij arhiv.* 2013; 85 (1): 25–31 (in Russian).
6. Tuder R.M., Groves B., Badesch D.B., Voelkel N.F. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am. J. Pathol.* 1994; 144 (2): 275–285.
7. Frid M.G., Brunetti J.A., Burke D.L. et al. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling requires recruitment of circulating mesenchymal precursors of a monocyte/macrophage lineage. *Am. J. Pathol.* 2006; 168 (2): 659–669. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050599.
8. Perros F., Dorfmueller P., Souza R. et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 937–943. DOI: 10.1183/09031936.00104706.
9. Stenmark K.R., Davie N.J., Reeves J.T., Frid M.G. Hypoxia, leukocytes, and the pulmonary circulation. *J. Appl. Physiol.* 2005; 98 (2): 715–721. DOI: 10.1152/japplphysiol.00840.2004.
10. Tuder R.M., Marecki J.C., Richter A. et al. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin. Chest Med.* 2007; 28 (1): 23–42. DOI: 10.1016/j.ccm.2006.11.010.
11. Nakonechnikov C.N., Zykov K.A., Martynjuk T.V. et al. [A pattern of proinflammatory markers in patients with different types of pulmonary hypertension]. *Sistemnye gipertenzii.* 2010; (3): 61–66 (in Russian).
12. Nakonechnikov S.N., Zykov K.A., Rvacheva A.V. et al. The features of inflammatory pattern at different forms of pulmonary hypertension. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2010; 8 (122): 141–147 (in Russian).
13. Rubin L.J. Therapy of pulmonary hypertension: the evolution from vasodilators to antiproliferative agents. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1308–1309. DOI: 10.1164/rccm.2208008.
14. Chazova I.E., Martynjuk T.V., Nakonechnikov S.N. [Results of European Congress of Cardiology 2015: a new version of guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *Evrasijskii kardiologicheskii zhurnal.* 2015; (4): 3–10 (in Russian).
15. Kawut S.M., Horn E.M., Berekashvili K.K. et al. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2005; 128 (4): 2355–2362. DOI: 10.1378/chest.128.4.2355.
16. Can M.M., Tanboğa I.H., Demircan H.C. et al. Enhanced hemostatic indices in patients with pulmonary arterial hypertension: An observational study. *Thromb. Res.* 2010; 126 (4): 280–282. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.06.020.
17. Galie' N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 903–975. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
18. Kawut S.M., Bagiella E., Lederer D.J. et al. Randomized clinical trial of aspirin and simvastatin for pulmonary arterial hypertension: ASA-STAT. *Circulation.* 2011; 123 (25): 2985–2993. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015693.
19. Chen C.C., Manning A.M. TGF- $\beta$ 1, IL-10 and IL-4 differentially modulate the cytokine-induced expression of IL-6 and IL-8 in human endothelial cells. *Cytokine.* 1996; 8 (1): 58–65. DOI: 10.1006/cyto.1995.0008.



19. Soon E., Holmes A.M., Treacy C.M. et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010; 122 (9): 920–927. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933762.
20. Zhao Q.H., Peng F.H., Wei H. et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol levels as a prognostic indicator in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol*. 2012; 110 (3): 433–439. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.042.
21. Heresi G.A., Aytakin M., Newman J. et al. Plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 182 (5): 661–668. DOI: 10.1164/rccm.201001-0007OC.
22. Larsen C.M., McCully R.B., Murphy J.G. et al. Usefulness of high-density lipoprotein cholesterol to predict survival in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol*. 2016; 118 (2): 292–297. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.04.028.
23. Taraseviciene-Stewart L., Scerbavicius R., Choe K.H. et al. Simvastatin causes endothelial cell apoptosis and attenuates severe pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2006; 291 (4): 668–676. DOI: 10.1152/ajplung.00491.2005.
24. Chen L., Nakano K., Kimura S. et al. Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin into lungs ameliorates the development and induces regression of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension. *Hypertension*. 2011; 57 (2): 343–350. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157032.
25. Rysz-Górzynska M., Gluba-Brzózka A., Sahebkar A. et al. Efficacy of statin therapy in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep*. 2016; 6: 30060. DOI: 10.1038/srep30060.
26. Holzhauser L., Hovnanians N., Eshtehardi P. et al. Statin therapy improves survival in patients with severe pulmonary hypertension: a propensity score matching study. *Heart Vessels*. 2017; 32 (8): 969–976. DOI: 10.1007/s00380-017-0957-8.

Received October 26, 2018