

М.В.Болдина¹, Л.Б.Постникова², Н.И.Кубышева³, С.К.Соодаева⁴

Участие провоспалительных цитокинов IL-17, IL-18 и TNF- α в развитии нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких

1 – ГБОУ ВПО "Нижегородская государственная медицинская академия": 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1;

2 – Городской пульмонологический консультативный центр ГБУЗ НО "Городская больница № 28": 603040, Нижний Новгород, ул. Чаадаева, 7;

3 – НИИ молекулярной биологии и региональной экологии ГОУ ВПО "Нижегородский государственный университет им. Н.И.Лобачевского": 603005, Нижний Новгород, ул. Ошарская, 8д;

4 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

M.V.Boldina, L.B.Postnikova, N.I.Kubysheva, S.K.Soodaeva

A role of proinflammatory cytokines IL-17, IL-18 and TNF- α in pulmonary and intracardiac haemodynamic disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is frequently complicated by secondary pulmonary hypertension and development of chronic cor pulmonale. Serum concentrations of IL-17, IL-18 and TNF- α were investigated in patients with stable COPD of different stages. A statistically significant increase in serum cytokine concentrations was found in COPD patients in comparison to healthy individuals. Moreover, significant direct correlations were found between serum cytokine concentrations, on the one hand, and the mean pulmonary artery pressure and the right heart dimensions, on the other hand. The results of the study suggest a possible role of IL-17, IL-18 and TNF- α in the pathogenesis of COPD, pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cytokines, pulmonary hypertension, chronic cor pulmonale.

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) нередко осложняется вторичной легочной гипертензией и развитием хронического легочного сердца. При исследовании содержания интерлейкинов (IL)-17, IL-18 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в сыворотке крови у пациентов со стабильной ХОБЛ различной степени тяжести выявлено статистически значимое повышение их концентрации в крови у больных ХОБЛ по сравнению с данными у группы здоровых лиц; установлены достоверные положительные корреляции их уровня с показателями среднего давления в легочной артерии и размерами правых отделов сердца. Полученные результаты свидетельствуют об участии IL-17, IL-18 и TNF- α не только в развитии ХОБЛ, но и в генезе нарушений легочно-сердечной гемодинамики.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, цитокины, легочная гипертензия, хроническое легочное сердце.

Согласно многочисленным исследованиям, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) формируется на фоне прогрессирования хронического воспаления под влиянием факторов риска – прежде всего курения. Участниками воспаления являются многочисленные биомаркеры – нейтрофилы, Т-лимфоциты, альвеолярные макрофаги, свободные радикалы кислорода, цитокины, хемокины, протеазы и др. [1]. В процесс воспаления вовлекаются все морфологические структуры дыхательных путей и паренхимы легких, что приводит к развитию стойкой бронхиальной обструкции и эмфиземы легких. Наряду с этими структурными изменениями в патологический процесс при ХОБЛ параллельно вовлекаются и легочные сосуды, что у 50 % пациентов может быть причиной вторичной легочной гипертензии (ЛГ), хронического легочного сердца (ХЛС) [2]. Установлено, что ЛГ и ХЛС являются одной из при-

чин увеличения частоты обострений ХОБЛ и снижения выживаемости пациентов [3].

ЛГ устанавливается по результатам катетеризации правых отделов сердца при среднем давлении в легочной артерии (СрДЛА) > 25 мм рт. ст. в покое. Основным причинам развития ЛГ относятся прямое воздействие факторов внешней среды, артериальная гипоксемия, эндотелиальная дисфункция, легочная гиперинфляция. Патоморфологические изменения при ЛГ представлены гипертрофией средней оболочки артерий, пролиферацией интимы, фибротическими изменениями, утолщением адвентиции и периваскулярными инфильтратами в дистальных легочных артериях (ЛА), вследствие чего повышается сопротивление в ЛА, развивается вазоконстрикция и ремоделирование сосудистой стенки [4].

Распространенность ЛГ и ХЛС у больных ХОБЛ, по разным данным, варьируется от 20 до 90 % и чаще

выявляется при тяжелой степени болезни и / или среди лиц старше 50 лет [5–8]. *E. Weitzenblum et al.* (1981) у больных ХОБЛ ($n = 120$) установлена ЛГ (оцениваемое прямым методом СрДЛА > 20 мм рт. ст. в покое) в 35 % случаев ХОБЛ тяжелого течения. В других работах ЛГ в покое диагностирована у 37 (24,5 %) из 151 пациента с эмфизематозным типом ХОБЛ. Однако при физической нагрузке СрДЛА > 30 мм рт. ст. определялось уже у 99 (65,5 %) пациентов [5]. В ряду масштабных исследований распространенности ЛГ при ХОБЛ выделяется исследование, выполненное во Франции [7]. По результатам катетеризации правого желудочка (ПЖ) из всех пациентов ($n = 998$) с различной степенью тяжести ХОБЛ только у 27 (2 %) выявлено увеличение СрДЛА > 40 мм рт. ст. У большинства больных имелась выраженная гипоксемия, гиперкапния, диффузионные нарушения. Схожие данные продемонстрированы в исследовании *G. Thabut et al.* у пациентов с ХОБЛ ($n = 115$), отобранных для резекции эмфизематозно измененной легочной ткани и трансплантации легких, у 50 % имелось увеличение СрДЛА > 25 мм рт. ст. и только у 3,7 % — > 45 мм рт. ст. [2]. При анализе результатов 7-летнего наблюдения пациентов с ХОБЛ (GOLD II) с проведением катетеризации ПЖ у большинства больных выявлены крайне медленные темпы развития ЛГ. Только в 25 % случаев отмечены умеренные изменения легочной гемодинамики [9].

По результатам клинических исследований с использованием эхокардиографии (ЭхоКГ) показатели ЛГ были частым феноменом ХОБЛ. У многих больных ХОБЛ ЛГ определялась уже при средней степени бронхообструкции [10, 11]. Но при проведении ЭхоКГ имеется ряд ограничений в определении нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики (зависимость от уровня подготовленности специалиста, выраженности гиперинфляции легочной ткани и / или ротации сердца и др.). В то же время отмечена хорошая корреляция между систолическим давлением в ПЖ, измеренным при ЭхоКГ, и давлением в ПЖ при катетеризации ПЖ. Несмотря на ограничения ЭхоКГ, данный способ оценки легочной и внутрисердечной гемодинамики в клинической практике используется наиболее часто по сравнению с катетеризацией ПЖ [12].

В сложной иерархии патогенеза хронического воспаления при ХОБЛ одну из ведущих позиций занимают провоспалительные цитокины с плеiotропной активностью. К наиболее изученным молекулам, участвующим в генезе ХОБЛ, относятся интерлейкины (IL)-1 β , IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли- α (TNF- α). В ряде исследований у пациентов с ХОБЛ определялось увеличение их содержания в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, индуцированной мокроте, культуре альвеолярных макрофагов, конденсате выдыхаемого воздуха [13].

Цитокины IL-17, IL-18 открыты сравнительно недавно и их роль в патогенезе ХОБЛ изучена еще недостаточно. IL-17 синтезируется CD4 $^{+}$ Т-клетками, стимулирует эпителиоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты. Известно, что IL-17 поддерживает

активность нейтрофильного воспаления при ХОБЛ, стимулируя хемокины (IL-8) и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Кроме того, IL-17 регулирует экспрессию хемокиновых рецепторов на фибробластах, эпителиоцитах, вызывая усиление миграции нейтрофилов в легкие [14, 15]. В эксперименте было показано, что повышение системного IL-17 в условиях гипоксии у мышей приводило к дисфункции ПЖ и ЛЖ на фоне увеличения белка РР2А и угнетения процессов фосфорилирования [16].

У другой активной молекулы — IL-18 также имеются мультифункциональные свойства: с ее помощью стимулируется продукция интерферона- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-2, молекул адгезии, усиливается апоптоз, повышается пролиферативная активность Т-лимфоцитов и цитотоксическая функция натуральных киллеров, индуцируется фиброгенез в легких и ЛА [17–19]. Повышение уровня IL-18 в крови установлена у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми некурящими и курильщиками. Наиболее высокие значения IL-18 определялись при снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ $_1$) < 30 % [20].

В то же время остается неясной роль IL-17 и IL-18 в развитии ЛГ и ХЛС при ХОБЛ, что подчеркивает актуальность исследований в этом направлении.

Целью исследования явилось определение содержания IL-17, IL-18, TNF- α в крови, изучение взаимосвязи цитокинов, показателей вентилиционной функции легких, величины среднего давления в ЛА и размеров правых и левых отделов сердца у больных ХОБЛ различной степени тяжести.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты ($n = 42$) со стабильным течением ХОБЛ (95 % мужчин и 5 % женщин; средний возраст — 60,7 \pm 9,7 года) и здоровые некурящие мужчины ($n = 20$; средний возраст — 54,4 \pm 6,3 года) — группа сравнения. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с Рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ (GOLD, 2011) [21]. Степень тяжести ХОБЛ определялась по данным постбронходилатационной спирографии с оценкой ОФВ $_1$, а также по отношению показателей ОФВ $_1$ и форсированной жизненной емкости легких (*Spirolab III*). Пациенты с ХОБЛ были рандомизированы в 4 группы: 1-я (GOLD I) — 8 (19 %), 2-я (GOLD II) — 12 (28,6 %), 3-я (GOLD III) — 7 (16,7 %) и 4-я (GOLD IV) — 15 (35,7 %). Курящих пациентов было 95 %, профессиональные вредности имелись у 5 % больных.

Параметры легочно-сердечной гемодинамики изучались с помощью доплер-ЭхоКГ *My lab 15* (*Esaote*, Нидерланды). ЭхоКГ проводилось из левого парастернального и апикального подходов с оценкой морфометрических параметров (конечный систолический — КСР и конечный диастолический размеры — КДР левого желудочка — ЛЖ), фракции выброса (ФВ) ЛЖ, толщины задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП), размеров полостей ПЖ и левого предсердия, диаметра выносящего отдела ЛА

на уровне клапана. Импульсно-волновым доплером регистрировался поток в устье ЛА, определялось время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ ко времени выброса. Расчет СрДЛА производился по формуле *A. Kitabatake* [22].

Содержание IL-17, IL-18 и TNF- α в сыворотке крови определялось с помощью наборов реагентов "α-TNF-ИФА-БЕСТ", "IL-17-ИФА-БЕСТ", "IL-18-ИФА-БЕСТ" с использованием твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к TNF- α , IL-17 и IL-18.

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы *SPSS 16* и *Minitab 14*. Для оценки количественных признаков определялись средние значения (*M*) и стандартное отклонение (σ). Достоверность различий (*p*) между совокупностями оценивалась с помощью критериев Стьюдента и Манна–Уитни. Степень взаимосвязи между признаками оценивалась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (*r*).

Результаты и обсуждение

При исследовании легочно-сердечной гемодинамики в группах больных ХОБЛ было выявлено статистически значимое повышение СрДЛА уже при среднетяжелом течении ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами и 1-й группой, что согласуется с результатами опубликованных исследований [23]. Следует отметить, что повышение СрДЛА в покое среди обследованных пациентов (*n* = 42) со стабильным течением ХОБЛ выявлено в 66,7 % случаев.

Имеются данные, что ХЛС проявляется изменением таких параметров, как толщина стенки и размер ПЖ, толщина МЖП [24]. В настоящем исследовании достоверно значимое утолщение стенки ПЖ регистрировалось у пациентов с ХОБЛ с функциональными показателями GOLD II–IV относительно группы здоровых мужчин и 1-й группы. Толщина МЖП у всех обследованных больных статистически значимо превышала данный показатель у здоровых лиц (*p* < 0,05). В то же время статистически значимое увеличение размеров ПЖ отмечено только при крайне тяжелой степени ХОБЛ (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ЛГ, гипертрофия, расширение и недостаточность ПЖ, определяющие наличие ХЛС, не развиваются синхронно, а зависят от тяжести ХОБЛ, что при ранней диагностике и лечении может влиять на особенности течения и исход ХОБЛ.

По данным ЭхоКГ, при оценке параметров левых отделов сердца у больных ХОБЛ относительно группы здоровых мужчин статистически значимых различий не выявлено.

При детальном изучении содержания IL-17 в крови у пациентов с ХОБЛ обнаружено статистически значимое повышение данного маркера относительно контроля (*p* < 0,01). При этом у больных ХОБЛ 4-й группы (ОФВ₁ < 30 %) уровень циркулирующего IL-17 в 1,8 раза превышал его содержание в 1-й группе пациентов (*p* < 0,05) (рис. 1). Полученные данные позволяют предположить участие IL-17 в развитии и прогрессировании нарушений проходимости бронхов при ХОБЛ, что, возможно, связано с иммунной

Таблица 1

Показатели легочно-сердечной гемодинамики у пациентов со стабильным течением ХОБЛ и у здоровых лиц

Показатель	Здоровые	GOLD I	GOLD II	GOLD III	GOLD IV
Апикальный размер ПЖ, мм	32,7 ± 2,12	35,36 ± 2,68	37,18 ± 3,75	36,68 ± 6,07*,**	40,68 ± 4,57*,**
Парастернальный ПЖ, мм	27,5 ± 1,91	29,14 ± 2,21	29,95 ± 3,54	29,95 ± 4,31	32,58 ± 3,76*,**
Толщина стенки ПЖ, мм	3,34 ± 0,21	3,36 ± 0,63	4,18 ± 1,47*,**	3,95 ± 1,18*	4,95 ± 1,93*,**
Толщина МЖП, мм	8,67 ± 1,22	10,63 ± 1,77*	11,6 ± 3,09*	11,57 ± 1,27*	12,92 ± 2,78*,**
Диаметр ЛА, мм	20,1 ± 1,34	25,85 ± 2,06	26,86 ± 3,67*	27,74 ± 4,77*,**	28,79 ± 3,85*,**
СрДЛА, мм рт. ст.	18,9 ± 3,91	20,29 ± 9,31	28 ± 14,84*	26 ± 13,87**	35,26 ± 8,33*,**

Примечание: достоверность различий по сравнению: * – со здоровыми лицами; ** – с больными ХОБЛ легкой степени (GOLD I) (*p* < 0,05).

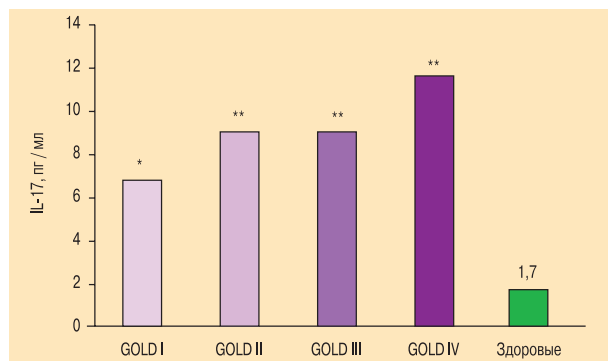


Рис. 1. Содержание IL-17 в сыворотке крови больных со стабильным течением ХОБЛ

Примечание: различия статистически значимы относительно группы здоровых лиц: * – *p* = 0,04, ** – *p* < 0,01.

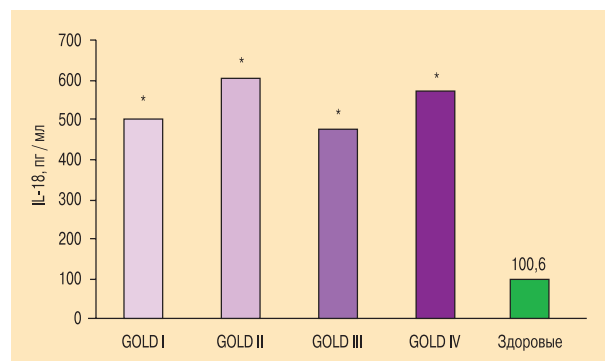


Рис. 2. Содержание IL-18 в сыворотке крови больных со стабильным течением ХОБЛ

Примечание: * – различия достоверны по сравнению со здоровыми некурящими лицами, *p* = 0,04.

реакционной способностью IL-17 — увеличением выработки пронейтрофильных медиаторов воспаления, повышением хемотаксиса нейтрофилов и секрецией металлопротеиназ, активацией макрофагального ответа и др. [25, 26].

Содержание малоизученного в клинических исследованиях [27] провоспалительного цитокина IL-18 во всех исследуемых группах также статистически превышало его уровень в сыворотке крови у относительно здоровых лиц (рис. 2). В отличие от нарастающего увеличения уровня IL-17 в крови в зависимости от степени тяжести ХОБЛ, концентрация IL-18 в циркуляции была максимально высокой уже при легком течении болезни ($169,09 \pm 30$ пг / мл; $p = 0,04$). При этом статистически значимых различий уровня IL-18 между группами не выявлено. IL-18 — один из 11 членов семейства IL-1 β (цитокины врожденного иммунитета), вероятно, так же, как и IL-1 β , быстро реагирует на внешние факторы и запускает ключевые флогенные реакции [28]. Кроме того, установлено, что IL-18 усиливает секрецию IL-17 через активацию Т-хелперов [29].

Таким образом, можно сформулировать предположение, что IL-18 аналогично IL-1 β регулирует активность многих провоспалительных реакций и патофизиологических изменений при ХОБЛ. В то же время требуется дальнейшее изучение роли данного цитокина в генезе ХОБЛ.

При сравнительном анализе содержания в крови наиболее изученного цитокина — TNF- α так же, как и IL-18, подтвердилось его достоверное повышение у всех пациентов с ХОБЛ (рис. 3). Максимальное накопление TNF- α в циркуляции определялось в группе пациентов с ХОБЛ крайне тяжелой степени. Так, содержание TNF- α в крови у пациентов 4-й группы было в 9 раз выше по сравнению с контролем и в 3 раза — по сравнению показателями в 1-й группе ($p < 0,01$).

О роли флогенных цитокинов IL-17, IL-18 в генезе ХОБЛ свидетельствуют установленные корреляционные связи между системными биомаркерами у обследованных пациентов (рис. 4–6). Установлены умеренные ассоциации между сывороточным уровнем IL-17 и IL-18 в крови (коэффициент корреляции Спирмена между изучаемыми параметрами — $r_s = +0,54$; $p < 0,001$), IL-17 и TNF- α ($r_s = +0,59$; $p < 0,001$), IL-18 и TNF- α ($r_s = +0,38$; $p = 0,014$).

Для уточнения роли провоспалительных цитокинов в генезе бронхиальной обструкции и нарушений легочно-сердечной гемодинамики у больных ХОБЛ был проведен корреляционный анализ. Выявлены достоверные отрицательные связи уровня IL-17 ($r_s = -0,525$) и TNF- α ($r_s = -0,366$) с показателем ОФВ₁. Также негативные ассоциации между ОФВ₁ и СрДЛА могут свидетельствовать о роли бронхиальной обструкции в генезе ЛГ у больных ХОБЛ (рис. 7).

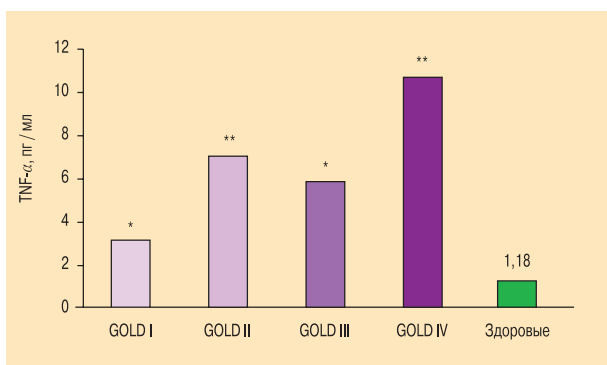


Рис. 3. Содержание TNF- α в сыворотке крови у больных со стабильным течением ХОБЛ

Примечание: различия статистически значимы относительно группы здоровых лиц: * — $p = 0,04$, ** — $p < 0,01$.

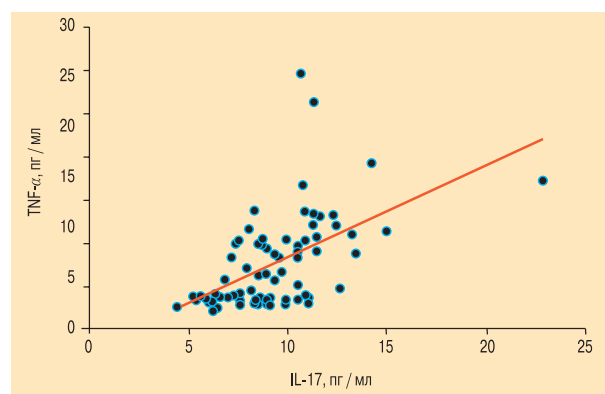


Рис. 5. Корреляционные связи содержания IL-17 и TNF- α в крови у пациентов с ХОБЛ

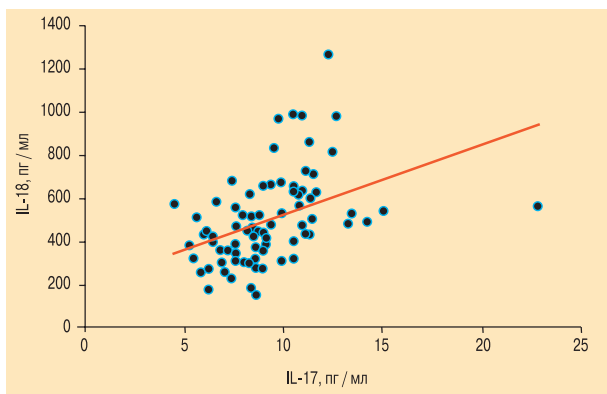


Рис. 4. Корреляционные связи содержания IL-17 и IL-18 в крови у пациентов с ХОБЛ

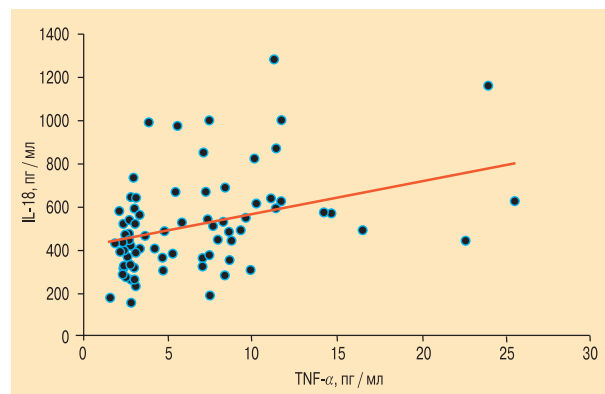


Рис. 6. Корреляционные связи содержания IL-18 и TNF- α в крови у пациентов с ХОБЛ

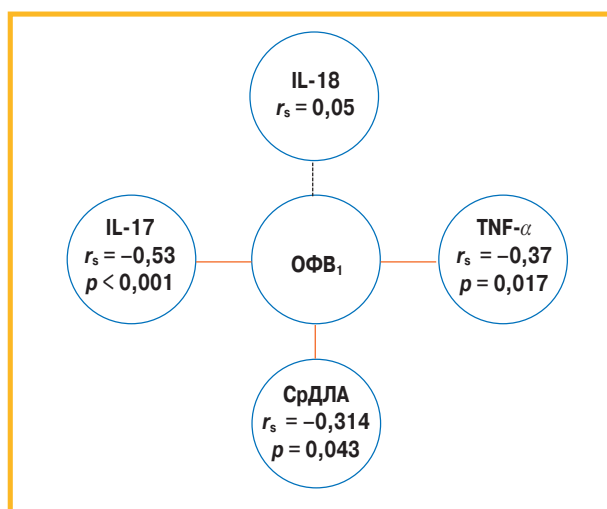


Рис. 7. Ассоциации содержания провоспалительных цитокинов и ОФВ₁ у больных ХОБЛ

В то же время по результатам исследования не отмечено зависимости между уровнем IL-18 и ОФВ₁, несмотря на достоверное повышение концентрации изучаемого цитокина у всех пациентов с ХОБЛ. Отсутствие корреляции между изучаемыми показателями в настоящем исследовании не должно исключать роль IL-18 в развитии бронхообструкции при ХОБЛ. И это положение требует дальнейшего изучения у пациентов большей выборки.

При корреляционном анализе содержания изучаемых цитокинов и показателей легочно-сердечной гемодинамики выявлен ряд особенностей (табл. 2). Наиболее сильные связи установлены между уровнем СрДЛА и IL-17, IL-18, TNF- α ($r_s = +0,84$, $r_s = +0,63$; $r_s = +0,61$; $p < 0,001$).

Таблица 2
Корреляционные связи содержания IL-17, IL-18 и TNF- α крови и показателей легочной и внутрисердечной гемодинамики

Показатель	IL-17	IL-18	TNF- α
СрДЛА	$r_s = +0,84$ $p < 0,001$	$r_s = +0,63$ $p < 0,001$	$r_s = +0,61$ $p < 0,001$
Парастеральный размер ПЖ	$r_s = +0,51$ $p = 0,001$	$r_s = +0,4$ $p = 0,01$	$r_s = +0,48$ $p = 0,001$
Апикальный размер ПЖ	$r_s = +0,61$ $p < 0,001$	$r_s = +0,5$ $p = 0,001$	$r_s = +0,64$ $p < 0,001$
Толщина стенки ПЖ	$r_s = +0,37$ $p = 0,017$	$r_s = +0,35$ $p = 0,024$	$r_s = +0,28$ $p = 0,078$
Диаметр ЛА	$r_s = +0,43$ $p = 0,004$	$r_s = +0,41$ $p = 0,015$	$r_s = +0,35$ $p = 0,021$
Толщина МЖП	$r_s = +0,34^*$	$r_s = +0,32^*$	$r_s = +0,21^*$
ФВ	$r_s = -0,485$ $p = 0,001$	$r_s = -0,25^*$	$r_s = -0,15^*$
Толщина задней стенки ЛЖ	$r_s = +0,028^*$	$r_s = +0,102^*$	$r_s = +0,3^*$
КСР ЛЖ	$r_s = +0,4$ $p = 0,009$	$r_s = +0,11^*$	$r_s = +0,12^*$
КДР ЛЖ	$r_s = +0,2^*$	$r_s = +0,03^*$	$r_s = +0,164^*$
Парастеральный размер левого предсердия	$r_s = +0,361$ $p = 0,02$	$r_s = +0,41$ $p = 0,007$	$r_s = +0,15^*$

Примечание: * – различия статистически незначимы, $p > 0,05$.

Отмечено также влияние избыточного содержания провоспалительных белков в циркуляции на увеличение размеров ПЖ, толщины стенки ПЖ и диаметра ЛА. Отсутствовали значимые ассоциации между концентрацией сывороточных цитокинов и толщиной МЖП и задней стенки ЛЖ. Предполагается, что определенное значение в развитии структурно-функциональных изменений левых отделов сердца играет, прежде всего, IL-17. По результатам исследования отмечены статистически значимые отрицательные связи содержания IL-17 в крови и ФВ ($r_s = -0,485$; $p = 0,001$), а также положительные ассоциации между IL-17 и КСР ЛЖ, парастеральным размером левого предсердия.

Таким образом, избыточное накопление провоспалительных цитокинов IL-17, IL-18, TNF- α в циркуляции, характеризующих усиление активности системного воспаления при ХОБЛ, можно рассматривать в качестве одного из вероятных патофизиологических механизмов, прямо или косвенно влияющих на развитие ЛГ и повреждение миокарда всех отделов сердца.

Заключение

Установлено, что изменения легочной и внутрисердечной гемодинамики, выявляемые по результатам ЭхоКГ, определяются уже при средней степени тяжести ХОБЛ. Эти данные позволяют рекомендовать метод ЭхоКГ для более широкого использования не только у пациентов с выраженными клиническими и функциональными проявлениями, но и на более ранних стадиях заболевания.

Стабильное течение ХОБЛ сопровождается увеличением содержания IL-17, IL-18 и TNF- α . Высокий уровень TNF- α и IL-18 в крови у пациентов с легким течением ХОБЛ характеризует значимость данных молекул в развитии системного воспаления уже на самых ранних стадиях заболевания.

Достоверные связи между избыточным содержанием изучаемых цитокинов и изменениями показателей легочно-сердечной гемодинамики у пациентов с ХОБЛ могут свидетельствовать о роли цитокинов IL-17 и IL-18 в генезе ЛГ и ХЛС.

Литература

1. Hogg J.C., Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Rev. Pathol.* 2009; 4: 435–459.
2. Thabut G., Dauriat G., Stern J.B. et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531–1536.
3. Barberà J.A. Mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease-associated pulmonary hypertension. *Pulm. Circulat.* 2013; 3 (1): 160–164.
4. Galiè N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The 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 the International Society of Heart and

- Lung Transplantation (ISHLT). Eur. Respir. J. 2009; 34: 1219–1263.
5. Oswald-Mammosser M., Apprill M., Bachez P. et al. Pulmonary hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease of the emphysematous type. Respiration 1991; 58: 304–310.
 6. Scharf S.M., Iqbal M., Keller C. et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 166: 314–322.
 7. Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 172: 189–194.
 8. Струтынский А.В., Бакаев Р.Г., Сивцева А.И. и др. Диагностика легочного сердца у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Клини. мед. 2009; 2: 56–60.
 9. Kessler R., Faller M., Weitzenblum E. et al. Natural history of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 219–224.
 10. Рябова А.Ю. Особенности ремоделирования сердца у больных БА и ХОБЛ: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2008.
 11. Сивцева А.И. Формирование хронического легочного сердца и возможности медикаментозной коррекции процесса ремоделирования правых и левых отделов сердца у больных ХОБЛ: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.
 12. Fisher M., Forfia P., Chamara E. et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 179: 615–621.
 13. Moermans C., Heinen V., Nguyen M. et al. Local and systemic cellular inflammation and cytokine release in chronic obstructive pulmonary disease. Cytokine 2011; 56: 298–304.
 14. Linden A., Laan M., Anderson G.P. Neutrophils, interleukin-17A and lung disease. Eur. Respir. J. 2005; 25: 159–172.
 15. Di Stefano A., Caramori G., Gnemmi I. et al. T helper type 17-related cytokine expression is increased in the bronchial mucosa of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. Clin. Exp. Immunol. 2009; 157: 316–324.
 16. Etsuko Kurimoto E., Miyahara N., Kanehiro A. et al. IL-17A is essential to the development of elastase-induced pulmonary inflammation and emphysema in mice. Respir. Res. 2013; 14: 5–14.
 17. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе. Мед. иммунол. 2005; 7 (4): 355–364.
 18. Kang M.-J., Choi J.-M., Kim B.H. et al. L-18 induces emphysema and airway and vascular remodeling via IFN- α , IL-17A, and IL-13. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012; 85 (11): 1205–1217.
 19. Larsen K.-O., Lygren B., Sjaastad I. et al. Diastolic dysfunction in alveolar hypoxia: a role for interleukin-18-mediated increase in protein phosphatase 2A. Cardiovasc. Res. 2008; 80 (1): 47–54.
 20. Imaoka H., Hoshino T., Takei S. et al. Interleukin-18 production and pulmonary function in COPD. Eur. Respir. J. 2008; 31: 287–297.
 21. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. 2011: Пер. с англ. под ред. А.С.Белевского М.: PPO; 2012.
 22. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. Circulation 1983; 68 (2): 302–309.
 23. Кузубова Н.А., Гичкин А.Ю., Суркова Е.А. и др. Роль системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в развитии левожелудочковой недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2013; 4: 41–45.
 24. Rudski L.G., Lai W.W., Afzal J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2010; 23: 685–713.
 25. Ivanov S., Linden A. New drugs and targets for asthma and COPD. Progr. Respir. Res. 2010; 39: 141–149.
 26. Pridgeon C., Bugeon L., Donnelly L. et al. Regulation of IL-17 in chronic inflammation in the human lung. Clin. Sci. 2011; 120: 515–524.
 27. Barnes P.J. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. Nature Rev. Drug Dis. 2013; 12: 543–559.
 28. Kawayama T., Okamoto M., Imaoka H. et al. Interleukin-18 in pulmonary inflammatory diseases. J. Interfer. Cyt. Res. 2012; 32 (10): 443–449.
 29. Kamal D., Choubey M.D. Cytokines in autoimmunity: Role in induction, regulation and treatment. J. Interfer. Cyt. Res. 2011; 31 (10): 695–703.

Информация об авторах

Болдина Марина Викторовна – ассистент кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО "Нижегородская государственная медицинская академия"; тел.: (831) 276-84-12; e-mail: mari.boldina@mail.ru
 Постникова Лариса Борисовна – д. м. н., гл. внештатный пульмонолог Минздрава Нижегородской обл., руководитель Городского пульмонологического консультативного центра ГБУЗ НО "Городская больница № 28"; тел.: (831) 276-84-12; e-mail: plbreath@mail.ru
 Кубышева Наилия Исхаковна – д. б. н., врач-иммунолог НИИ молекулярной биологии и региональной экологии НГУ им. Н.И.Лобачевского; тел.: (831) 276-84-12; e-mail: aibolit70@mail.ru
 Соодаева Светлана Келдибековна – д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Поступила 11.07.13
 © Коллектив авторов, 2014
 УДК 616.24-036.12-092