

*Джеентаев К.Ш., Калиев Р.Р.*

## АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ОТ КОНЦЕНТРАЦИИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА

*K.Sh. Dzheentaev, R.R. Kaliev*

## PULMONARY HYPERTENSION DEPENDENCY ANALYSIS ON C-REACTIVE PRONEIN CONCENTRATION

УДК: 616. 61-008.64:616.12-008.331.1:616.24

*Легочная гипертензия (ЛГ) является частым осложнением в терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) и ассоциируется с высокой смертностью и снижением продолжительности жизни больных. В результате анализа данных исследований отмечено, что повышение давления в ЛА связано с высоким уровнем СРБ. Это может указывать на патогенетическую роль системного воспаления в патогенезе ЛГ у больных с тХПН.*

*Pulmonary hypertension (PH) is a frequent complication of end-stage renal disease (ESRD) and associated with high mortality and poorer survival. Research data analysis shows that elevated PAP is linked to high level of CRP. It may indicate to pathogenetic role of systemic inflammation in the pathogenesis of PH in ESRD patients.*

Общее число пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (тХПН), находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ) достигает в Европе 662 на 1 млн. населения, а в России эта цифра составляет 146 на 1 млн. населения [22]. Из методов ЗПТ на долю гемодиализа в среднем приходится 72% всех больных [1]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) при тХПН возникают в 20-35 раз чаще, чем в общей популяции, в этой связи, смертность среди больных, получающих гемодиализ, составляет около 50%, что означает смерть каждого второго больного от данных катастроф. [3]. Одной из причин осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы является легочная гипертензия (ЛГ). Повышение давления в системе лёгочной артерии (ЛА) у лиц, получавших хронический программный гемодиализ, выявлено в 40% случаев, а по некоторым данным оно встречается в 50% [12,23]. Летальность у пациентов с ЛГ выше, чем у лиц без ЛГ и составляет 26% и 6% соответственно [11]. Патогенез данного синдрома комплексный и остаётся до конца не выясненным. При ЛГ в ответ на гиперволемию возникает спазм мелких сосудов дисфункция эндотелия, которые приводят к пролиферации гладкомышечных клеток и уменьшению просвета легочных сосудов с повышением сосудистого сопротивления. В результате сужается способность сосудов к компенсации повышенного сердечного выброса за счёт функционирования артериовенозной фистулы. ЛГ является общим осложнением многих воспалительных заболеваний, таких как, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), вирусный гепатит, системные заболевания соединительной ткани, саркоидоз и СПИД. Воспаление иг-

рает большую роль в развитии ЛГ у больных без ХПН. что было продемонстрировано в ряде научных экспериментов [8]. При морфологическом и иммуногистохимическом исследовании лёгочной ткани больных ХОБЛ были обнаружены периваскулярные воспалительные инфильтраты, состоящие из Т- и В-лимфоцитов, макрофагов с пролиферацией эндотелия и облитерацией артериол [20]. Миграция клеток, ответственных за воспаление, сопровождается повышением уровня медиаторов воспаления. Одним из таких медиаторов является С-реактивный белок (СРБ).

СРБ - это белок острой фазы воспаления и синтезируется исключительно в печени, его продукция инициируется антигенами, иммунными комплексами, бактериями, грибами, факторами стресса и травм. Этот белок был открыт в 1930 г. в плазме пациентов, страдающих пневмонией, и получил название за способность связывать С-полисахарид пневмококков [16]. СРБ относится к семейству пентраксинов, для которого характерен комплекс из пяти дискообразных субъединиц. Общая масса молекулы СРБ -110-115 кДа [4]. Физиологическая роль СРБ многообразна, одна из самых важных функций - участие в защитных реакциях организма. СРБ считается очень полезным маркером воспалительных процессов. Концентрация СРБ в сыворотке возрастает в течение 24-48 ч. после острого повреждения тканей, достигает пика в острой стадии и снижается после разрешения воспаления или травмы. Если в норме концентрация СРБ в сыворотке составляет около 1 мкг/мл. то при острофазном процессе она быстро возрастает до 1 -2 мг/мл [ 19]. В то же время базовый уровень СРБ, определяемый высокочувствительным методом (вч-СРБ), отражает вялотекущее воспаление в интима сосуда и проспективно определяет риск развития сосудистых осложнений, дополняя прогностическую информацию, которую дают классические факторы риска, такие как курение, ожирение, инсулинорезистентность и др. [ 14]. Базовый уровень СРБ - это концентрация, которая стабильно выявляется у практически здоровых лиц, а также у пациентов при отсутствии острого воспалительного процесса или вне обострения заболевания. Именно для определения базового уровня СРБ используют методы высокочувствительного анализа [2]. Обширные проспективные эпидемиологические и клинические исследования, проведенные начиная с середины 90-х годов, показали, что величина базового уровня СРБ имеет

важное практическое значение, т.к. она непосредственно связана с риском развития тяжелых ССЗ и их осложнений - острого инфаркта миокарда и инсульта головного мозга [17]. В частности, СРБ участвует в процессах, происходящих на начальной стадии повреждения стенки сосудов: активации комплемента, моноцитов, стимулировании экспрессии внутриклеточных (ICAM-1) и сосудистых молекул адгезии (VCAM-1), E-селектина на поверхности эндотелия.

СРБ - это не только показатель тяжести заболевания, но и самостоятельный фактор высокого сосудистого риска. По решению Американской Кардиологической Ассоциации (Американской Ассоциации Нефрологов) СРБ рекомендуется включить в план скринингового обследования пациентов с умеренным риском сердечно-сосудистой патологии [13].

При двухлетнем проспективном наблюдении 61 пациента, находившегося на гемодиализе, измеряли уровни СРБ, ферритина, альбумина и преальбумина. В течение этого периода смертность составила 42% (24 пациента), основными причинами которой были ССЗ (71 %) и инфекции (17%). Оказалось, что у гемодиализных пациентов смертность была большей в группе с повышенным уровнем СРБ. При этом воспаление, определенное по исходно высокому уровню СРБ (выше 5 мг/л), имело место на протяжении всего срока наблюдения. Авторы считают, что при гемодиализе уровни СРБ выше 9,9 мг/л являются независимым предиктором смертности от ССЗ [7]. В целом, полагается установленным, что при гемодиализе повышаются базовые уровни СРБ, и что такое повышение связано не с инфекцией, а с индукцией хронического вялотекущего воспалительного процесса. Так, показано, что при гемодиализе у 35-65% пациентов наблюдается хроническое воспаление, которое характеризуется повышением уровней вСРБ и провоспалительных цитокинов. Причина этого и механизм остаются до конца невыясненными. Однократное определение вСРБ до и после диализа - весьма эффективный предиктор смертности таких пациентов. При повышении СРБ более 10 мг/л риск смертности в течение 5 лет у "диализных" больных возрастает в 3,5 раза [9].

При анализе уровня СРБ у пациентов с ОПН и ХПН, найдено, что его уровни были повышены у пациентов, находившихся как на краткосрочном диализе (14,5 мг/л), так и на длительном диализе (51,1 мг/л), но не у пациентов, получающих перитонеальный диализ. Повышенные уровни СРБ при почечных патологиях указывают на воспалительный процесс, который может быть не связан с инфекциями [18].

Увеличение концентрации СРБ в крови было выявлено при ЛГ различной этиологии и служит предиктором исхода в частности при первичной ЛГ (пЛГ) и хронической форме тромбоэмболии ЛА (хТЭЛА). В ходе исследования у пациентов после измерения давления в ЛА методом катетеризации правых отделов сердца, дополнительно определялся

уровень СРБ в крови. В сравнении с контрольной группой у больных с пЛГ и хТЭЛА концентрация СРБ в крови составила 1,9-2,7 мг/л; 3,5-5,4 мг/л; и 3,9-6,2 мг/л соответственно. У больных пЛГ и хТЭЛА с уровнем СРБ в крови свыше 5 мг/л наблюдался более высокий уровень смертности ( $p=0,02$ ,  $p=0,009$  соответственно). В группе пациентов с хТЭЛА ( $n=23$ ) в течение 12 месяцев после проведения операции тромбоза артерий было отмечено снижение уровня СРБ (от 4,0-5,8 мг/л, до 1,6-3,0 мг/л  $p=0,004$ ). У больных с пЛГ ( $n=29$ ) после консервативной терапии отмечалось снижение смертности ( $p<0,05$ ). Эти результаты являются доказательствами роли маркеров воспаления, таких как СРБ, в качестве предиктора исхода и результатов лечения ЛГ [15].

Наличие воспаления и значение СРБ в развитии ЛГ при хронических обструктивных болезнях легких (ХОБЛ) было подтверждено в исследованиях проведенных Jorра P. et al. [10]. В исследование было включено 43 больных, ЛГ была диагностирована у 19 человек. В сравнении с группой без ЛГ, у лиц с ЛГ обнаружены высокие цифры СРБ (медиана 1,8 мг/л 25%-75%; 0,8-2,8 мг/л, медиана 3,6 мг/л 25%-75%; 1,4-13,0 мг/л соответственно;  $p=0,034$ ), но не было выявлено различия между группами при сравнении других маркеров воспаления, таких как, интерлейкин-6 (ИЛ-6), (медиана 10,5 пг/мл 25%-75%; 9,4-12,9 пг/мл, медиана 10,4 пг/мл 25%-75%; 8,8-12,2 пг/мл соответственно;  $p=0,651$ ). При дальнейшем линейном регрессионном анализе уровень СРБ явился независимым предиктором значения давления в ЛА ( $p=0,044$ ). Учитывая вышеизложенное можно заключить, что повышение уровня давления в ЛА ассоциируется с высоким уровнем СРБ в крови, и указывает на участие системного воспаления в патогенезе ЛГ при ХОБЛ.

Наряду с воспалением в развитии ЛГ большую роль играет эндотелиальная дисфункция, приводящая к вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток [5,6]. В исследовании Yong Soo Kwon et al. [24] была выявлена зависимость степени ЛГ при ХОБЛ от вышеуказанных факторов. После проведения эхокардиографии у 108 больных с ХОБЛ, повышение давления в ЛА было выявлено у 58 пациентов (среднее ЛА Л 49,4±12,9 мм. рт. ст), а количество лиц без ЛГ составило 50 (среднее ЛАД 23,6±4,3 мм. рт. ст). Обе группы были схожи по таким критериям как возраст, пол, индекс массы тела и количеству выкуриваемых сигарет. Уровень СРБ и эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови определялся стандартными биохимическими методами. В группе с ЛГ отмечено значительное повышение СРБ, медиана 8,0 мг/л, межквартильное распределение (МКР) 3,0-13,4 мг/л, в группе без ЛГ этот уровень составил 4,4 мг/л, МКР 2,9-7,5 мг/л ( $P=0,026$ ). Схожее различие отмечено при определении ЭТ-1, в группе с ЛГ медиана 4,1 пг/мл, МКР 1,9-6,6 пг/мл и в группе без ЛГ 1,7 пг/мл, МКР 1,1-3,7 пг/мл ( $P=0,001$ ). Выявлена положительная корреляция между уровнем

ЭТ-1 и СРБ в крови больных ХОБЛ независимо от наличия ЛГ ( $r=0,712$ ,  $P=0,001$ ). У больных с ХОБЛ уровень ЛАД положительно коррелировал с уровнем СРБ и ЭТ-1  $r=0,461$ ,  $P=0,001$  и  $r=0,531$ ,  $P=0,001$  соответственно.

Принимая во внимание взаимную связь между уровнем воспалительных агентов и давлением в ЛА у больных ХОБЛ, выявление аналогичной зависимости можно ожидать у пациентов с тХПН, ассоциированной с ЛГ.

Для определения роли системного воспаления в формировании ЛГ у лиц, получающих хронический гемодиализ, Tung-Min Yu et al. [21] было проведено следующее исследование. Из общего количества больных, состоящего из 97 лиц, 58 были исключены из обследования из-за наличия в анамнезе коронарной болезни сердца, аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, респираторных нарушений, болезней сердца со снижением фракции выброса <40%, поражения клапанов сердца. Оставшимся 39 больным эхокардиографическое обследование проводилось спустя один час после окончания сеанса гемодиализа с целью исключения искусственного завышения показателей давления в ЛА, связанное с гиперволемией. Забор крови для анализов производился непосредственно перед процедурой. Всем больным проводился бикарбонатный гемодиализ с применением полисульфоновых диализаторов Fresenius high-flux. Повышение давления в ЛА выявлено у 24 больных (61,53%), со средним значением  $42,7 \pm 4,6$  мм. рт. ст., в группе без ЛГ, явление в ЛА составило  $28,8 \pm 4,8$  мм. рт. ст. При доплерографическом обследовании артериовенозной фистулы (АВФ) зарегистрирован более высокий кровоток у лиц с ЛГ, в сравнении с группой без ЛГ  $1350,4 \pm 364,1$  мл/мин и  $832,8 \pm 255,8$  мл/мин соответственно  $P < 0,001$ , в связи с этим отмечено и увеличение сердечного выброса в группе с ЛГ  $6,8 \pm 1,7$  л/мин и  $5,6 \pm 0,7$  л/мин у лиц без ЛГ ( $P = 0,014$ ). У пациентов с ЛГ в сравнении с группой без ЛГ установлен высокий уровень СРБ:  $4,70 \pm 0,92$  мг/л против  $1,48 \pm 0,41$  мг/л,  $P=0,001$ , а также повышение концентрации воспалительных цитокинов: интерлейкин-1 $\beta$ (ИЛ-1 $\beta$ ):  $2,24 \pm 1-10$  и  $1,65 \pm 0,04$  пг/мл,  $P < 0,0001$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ):  $5,51 \pm 1,55$  и  $2,60 \pm 0,11$  пг/мл,  $P=0,028$ , ИЛ-6:  $14,54 \pm 0,10$  и  $14,16 \pm 0,10$  пг/мл,  $P = 0,011$ . В исследовании среди больных с ЛГ отмечалась прямая зависимость титра СРБ от давления в ЛА.

Следовательно, на основании результатов обследований пациентов с ЛГ, развившейся в результате пЛГ, ТЭЛА, ХОБЛ и тХПН, можно заключить, что в процессе формирования ЛГ присутствует воспаление и это выражается в повышении уровня СРБ в крови, дальнейшие исследования в будущем должны быть направлены на выяснение причинно следственной связи высокого уровня СРБ и повышения давления в ЛА, а также на определение патофизиологической роли воспаления в патогенезе ЛГ.

#### Литература:

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2005 гг. (Отчет по данным регистра Российского диализного общества) // Нефрология и диализ 2007; 9: 6-85.
2. Долгов В.В., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков//М.: РМАПО, КЛД, 2002;67 с.
3. Томилина Н.А., Волгина Г.В., Бикбов Б.Т., Ким И.Г. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронически почечной недостаточности // Нефрология и диализ 2003;5: 15-24.
4. Шевченко О.П. Белки острой фазы воспаления // Лаборатория 1996; 1:3-7.
5. Allen Chatfield BA, Koppenhafer SA, Schaffer MS et al. Circulating immuno-reactive endothelin-1 in children with pulmonary hypertension. Association with acute hypoxic pulmonary vasoreactivity //Am Rev Respir Dis 1993; 148: 519-22.
6. Cernacek P., Stewart D.J. Immunoreactive endothelin in human plasma: Marked elevations in patients with cardiogenic shock // Biochem Biophys Res Commun 1989; 161: 562-7.
7. Chauveau P. Level C. Lasseur C et al. C-reactive protein and procalcitonin as markers of mortality in hemodialysis patients: a 2-year prospective study //J Ren Nutr 2003; 13(2): 137-143.
8. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J 2003;22(2): 358- 63.
9. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S et al. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients //Nephrol Dial Transplant 1999;14: 1956-1960
10. Joppa P., Petrasova D., Stancak B. et al. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension //Chest 2006; 130(2): 326-3.
11. Kumudha Ramasubbu, Anita Deswal, Chery Herdejurgan et al. A prospective echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States: prevalence and clinical significance //Int J Gen Med 2010;3:279- 286.
12. Mitra Mahdavi-Mazden, Seyed Algavad-Mousavi, Hooman Yahyazaden et al. Pulmonary Hypertension in Hemodialysis Patients //Saudi J Kidney Dis Transpl 2008; 19: 189-93
13. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators //N. Engl J. Med 2005;352(1): 29-38.
14. Paimany B. Clinical application of high-sensitivity C-reactive protein //Cardiol Rev 2002; 19(2): 19-22.
15. Quarck R., Nawrot T., Meyns B et al. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension // J. Am Coll Cardiol 2009;53(14): 1211-8.
16. Ridker P.M., Nancy Cook Clinical Usefulness of Very High Low Levels of C-Reactive Protein // Circulation 2004; 109:1955-1959
17. Rifai N, Ridker PM Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using highsensitivity C-reactive protein and lipid screening // Clin Chem 2001 ;47:28-36.
18. Steinbach G., Bolke E., Grunert A. et al. Procalcitonin in patients with acute and chronic renal insufficiency // Wien Klin Wochenschr 2004;116 (24): 849-853.
19. Szalai A.J. The biological functions of C-reactive protein // Vasc Pharmacol 2002;39:105-107.

20. Tuder R.M., Groves B., Badesch D.B. et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension // Am J Pathol 1994;144(2): 275-85.
21. Tung-Min Yul, Yi-Hsing Chen, Jeng-Yuan Hsu et al. Systemic inflammation is associated with pulmonary hypertension in patients undergoing haemodialysis // Nephrol Dial Transplant 2009;24:1946-1951
22. Vianda S. Stel, Anneke Kramer, Carmine Zoccali et al. The 2007 ERA-EDTA Annual Report-a Precis // NDTplus 2009;2:514-521
23. Yigla M., Nakhoul F., Sabag A. et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease //Chest 2003;123(5): 1577-82.
24. Youg Soo Kwon, Su Young Chi, Hong Joon Shin et al. Plasma C-Reactive Protein and Endothelin-1 Level in Patients. With Chronic Obstruective Pulmonary Disese and Pulmonary Hypertension //J Korean Med Sci 12010;25:1487-1491

**Рецензент: к.м.н., доцент Ибрагимов А.А.**

---