

О.А. Еникеев

**ХАРАКТЕР ЭКСПРЕССИИ ЦИТОКИНОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ
ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В ДИНАМИКЕ ОБОСТРЕНИЯ***ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»**Минздравсоцразвития России, г. Уфа*

Цель исследования: Оценить характер экспрессии цитокинов системного воспаления у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) легкой и средней степени тяжести в динамике обострения. Материалы и методы. В исследовании участвовали 20 пациентов с легкой и 21 пациент со средней степенью тяжести ХОБЛ. Контрольную группу составили 20 условно здоровых лиц. Двукратно сравнивались уровни ИЛ-10, СРБ, ФНО- α , прокальцитонина и IgE в каждой группе пациентов. Результаты: У больных ХОБЛ средней степени тяжести установлено достоверное повышение содержания IgE ($p < 0,05$). У пациентов обеих степеней тяжести наблюдается достоверное повышение уровней ФНО- α и снижение уровня прокальцитонина ($p < 0,01$). Вместе с тем острофазный С-реактивный белок и противовоспалительный цитокин ИЛ-10 не изменяются у больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести. Заключение: Системный воспалительный ответ начинает развиваться уже с первой стадии ХОБЛ. Необходимо уточнить роль аллергического компонента в системном воспалении при ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, системное воспаление, ФНО- α , IgE, цитокины.

О.А. Yenykeyev

**SYSTEMIC INFLAMMATION CYTOKINE EXPRESSION PROFILE
IN EXACERBATING PATIENTS WITH MILD-TO-MODERATE CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

To define the expression profile of systemic inflammation cytokines during exacerbation period of mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We included into the study 20 mild COPD patients and 21 moderate COPD patients. The control group consisted of 20 relatively healthy individuals. A double comparison of IL-10, CRP, TNF- α , procalcitonin and IgE levels was performed in each patient group. A significant IgE elevation was revealed in moderate COPD patients ($p < 0.05$). An authentic increase in TNF- α level and a decrease in procalcitonin were observed in both disease severity groups ($p < 0.01$). Nevertheless, no acute-phase C-reactive protein and IL-10 antiinflammatory cytokine levels fluctuation was found in patients with mild-to-moderate COPD compared to the control group. Systemic inflammatory response development begins at the initial stage of COPD. The contributing significance of the allergic component in COPD systemic inflammation remains to be precisely specified.

Key words: COPD, systemic inflammation, TNF- α , IgE, cytokines.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает одно из ведущих мест среди причин смертности и инвалидизации взрослого населения развитых стран мира [1,2]. ХОБЛ как причина смерти лиц старше 45 лет занимает 4-е место [3]. По данным ВОЗ к 2020 г. ХОБЛ по частоте заболеваемости переместится с 12-го на 5-е место, а среди наиболее частых причин смертности с 6-го на 3-е [4, 5] и выйдет на первое место среди всех причин инвалидности у взрослых [6]. По данным официальной статистики число больных ХОБЛ в России составляет около 1 млн человек. Вместе с тем в результате подсчета с использованием эпидемиологических маркеров больных гипотетически должно быть по данным одних авторов 8 млн [7], а по данным других – около 11 млн. [8] Поэтому научные исследования, касающиеся этиологии и патогенеза, ранней диагностики, лечения, профилактики и реабилитации ХОБЛ являются актуальными и своевременными.

«Хроническая обструктивная болезнь легких – это предупреждаемое и излечимое заболевание с некоторыми значительными внелегочными проявлениями, которые могут способствовать усилению тяжести заболевания у отдельных пациентов. Легочный ком-

понент данного заболевания характеризуется ограничением тока воздуха, которое не полностью обратимо. Ограничение тока воздуха обычно прогрессирует и связано с аномальным воспалительным ответом легких на ядовитые частицы и газы» [9]. Слабовыраженное системное воспаление считается признаком ХОБЛ, который потенциально связывает ХОБЛ с повышенным уровнем системных проявлений данного заболевания [10].

Немногочисленные исследования последних лет четко показали, что ХОБЛ связан не только с аномальным воспалительным ответом легочной паренхимы [11], но также и с системным воспалением, включающим в себя системный оксидативный стресс, активацию циркулирующих воспалительных клеток (нейтрофилы/лимфоциты) и повышенные уровни провоспалительных цитокинов и белков в острой фазе [12].

В реализации системного воспаления при ХОБЛ участвуют цитокины, часть из которых обладает способностью инициировать и стимулировать воспалительные реакции (интерлейкины – ИЛ 1 [13], 6, 8, 11, 12, 16, 18, ФНО- α , интерфероны α и γ), тогда как другая часть подавляет их (ИЛ 4, 6, 10, 13, ТФР- β) [14]. Последние данные также показали, что

высокие показатели IgE вызывают деление тканеобразующих клеток, процессы фиброобразования и тем самым поддерживают процессы регуляции системного воспаления [15]. Вместе с тем характер экспрессии воспалительных/провоспалительных цитокинов при легкой и средней степенях тяжести ХОБЛ изучен недостаточно, что не позволяет своевременно купировать системные воспалительные изменения у больных ХОБЛ.

Материал и методы

Под наблюдением находились 20 больных с легкой (1-я группа) и 21 пациент (2-я группа) со средней степенью тяжести течения ХОБЛ, из них 14 женщин (34,1%) и 27 мужчин (65,9%). Средний возраст больных составил в группе пациентов с легкой степенью тяжести заболевания $56,6 \pm 3,08$ года, а у больных ХОБЛ средней степени тяжести – 51 ± 3 года. Пациенты получали традиционную терапию ХОБЛ в соответствии с медико-экономическими стандартами (МЭСами). В контрольную группу вошли 20 пациентов, у которых при обследовании патологии легких и других органов не было выявлено (практически здоровые лица - ПЗЛ).

Критериями включения больных в исследование явились: возраст от 18 до 80 лет, снижение индекса Тиффно ниже 70%, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) выше 50%. Анализ всех данных проводился после проведения бронхолитической пробы с 400 мкг сальбутамола (вентолин) вне зависимости от обратимости обструкции после ингаляции согласно рекомендациям GOLD (2010 г.).

Из исследования исключали больных, у которых в анамнезе были сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения, пациенты с пневмонией и застойной сердечной недостаточностью, больные, не способные правильно выполнять дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания (ФВД), пациенты, имеющие в анамнезе онкозаболевания, операции по удалению легкого, туберкулез, нарушения опорно-двигательного и вестибулярного аппарата.

Иммунологические методы исследования проводились двукратно: при поступлении в стационар на 2–3-й день и при выписке – на 13–17-й дни. Определялись IgE, цитокины ИЛ-10, ФНО- α и прокальцитонин в сыворотке крови двукратно с применением твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

У пациентов двукратно определялся С-реактивный белок (СРБ) иммунотурбодиметрическим методом на аппарате «Hitachi 712» с реактивом фирмы Roche.

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 7.0 (Statsoft, 2004) с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести установлено достоверное повышение содержания IgE как до, так и после общепринятой терапии ($p < 0,05$) (табл. 1). У пациентов обеих степеней тяжести наблюдается достоверное повышение уровня ФНО- α и снижение уровня прокальцитонина ($p < 0,01$). Вместе с тем острофазный С-реактивный белок и противовоспалительный цитокин ИЛ-10 не изменяются у больных ХОБЛ легкой и средней степеней тяжести.

Повышение уровней IgE у пациентов средней степени тяжести ХОБЛ говорит о повышении риска атопии у таких пациентов. Кроме того, высокие уровни IgE вызывают усиленное образование соединительной ткани и персистенцию системного воспаления при ХОБЛ. Повышенные уровни фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) у пациентов обеих степеней тяжести ХОБЛ говорят о том, что выраженный воспалительный ответ наблюдается у всех пациентов, начиная с легкой степени тяжести ХОБЛ ($p < 0,01$). Таким образом, процессы индукции системного воспалительного ответа наблюдаются у больных ХОБЛ, уже начиная с легкой степени тяжести. Вместе с тем такой острофазный белок, как СРБ, не изменяется у больных ХОБЛ легкой и средней степеней тяжести по сравнению с контрольной группой вне зависимости от этапа обострения. Таким образом, показатели СРБ не информативны при измерении степени тяжести обострения ХОБЛ легкой и средней степеней. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 имеет тенденцию к снижению у пациентов всех групп, но эта тенденция не достоверна. Отсутствие динамики и тенденция к снижению данного цитокина у больных ХОБЛ обеих групп на фоне повышения ФНО- α свидетельствуют о том, что баланс провоспалительных/противовоспалительных цитокинов нарушается уже на первой стадии ХОБЛ, и, следовательно, процессы индукции системного воспаления начинаются именно в начальной стадии заболевания (см. табл).

Содержание цитокинов в сыворотке пациентов ХОБЛ легкой и средней степеней тяжести в динамике обострения

Показатели	Контроль (n=20)	Больные ХОБЛ М±σ			
		легкая степень тяжести (n=20)		средняя степень тяжести (n=21)	
		До	после	до	после
IgE	85,7±160,6	123,6±197,2	131,4±204	238,4±277,3*	235,1±279*
ФНО-α	0,5±0,9	3,3±4,5**	3,5±4**	3,2±3,5**	3,5±5,6**
Прокальцитонин	0,163±0,07	0,063±0,037**	0,043±0,035**	0,034±0,031**	0,024±0,033**
ИЛ-10	2,1±4,9	1,5±2,5	1,3±2,3	1,4±2,1	0,4±1
СРБ	2,2±3,1	3,8±5,3	5,8±20,5	2,3±3,6	1,3±2,3

Примечание. Статистическая значимость обозначена по отношению к показателям здоровых лиц:

* p<0,05; ** p<0,01, М – средняя величина, σ (сигма) – среднее квадратическое отклонение.

Заключение

Хроническая обструктивная болезнь легких сопровождается достоверным повышением уровня ФНО-α уже на первой стадии заболевания, что говорит о развитии системного воспалительного ответа уже на начальном этапе. В то же время у пациентов легкой и средней степеней тяжести наблюдается достоверное снижение уровня прокальцитонина, что может интерпретироваться как возможное снижение этиологической роли инфекций в генезе обострений ХОБЛ данных степеней тяжести. Кроме того, нами показано, что СРБ и ИЛ-10 не информативны как маркеры вы-

раженности системного воспаления при ХОБЛ легкой и средней степеней тяжести сами по себе, а могут учитываться только вкупе с другими цитокинами. Достоверное повышение IgE у пациентов средней степени тяжести требует большей настороженности в плане развития атопии у больных ХОБЛ, а также необходимости разработки рекомендаций по предупреждению манифестации аллергических заболеваний у этих больных ХОБЛ. В связи с вышеизложенным необходимо уточнить роль аллергического воспаления в системном воспалительном ответе.

Сведения об авторе статьи:

Еникеев Олег Анатольевич – очный аспирант кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии и подготовки интернов терапевтического профиля ИПО БГМУ. Адрес: г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: enikeevo@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин, А. Г. Хронические обструктивные болезни легких. – М., 1998. – С. 11-26.
2. Petty T. L. A new national strategy for COPD / J. Respir. Dis. – 1997. – Vol. 18. – P. 365.-369.
3. Лещенко, И. В. Основные направления лечения хронической обструктивной болезни легких // Терапевтический архив. – 2007. – № 8. – С. 75-84.
4. Вермель, А. Е. Современная терапия хронической обструктивной болезни легких и её перспективы // Клиническая медицина. – 2007. – № 1. – С. 8-15.
5. Азнабаева, Ю. Г. Заболеваемость хроническими бронхолегочными болезнями взрослого населения в Республике Башкортостан /Ю.Г. Азнабаева, Ш.З. Загидуллин, Р. З.Тимашева, Е.С.Галимова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – № 4. – С. 10-15.
6. World Health Organization. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Geneva: World Health Organization. – 2002.
7. Антонов, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких у курящих: ранняя стадия болезни /С.Н. Антонов, Г. М.Сахарова // Терапевтический архив. – 2009. – № 3. – С. 82-84.
8. Зарембо, И. А. Характер эндобронхита при некоторых хронических болезнях органов дыхания у лиц пожилого возраста // Проблемы туберкулезных болезней легких. –2005. – № 3. – С. 38-42.
9. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). – 2010.
10. Tkacova R. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may adipose tissue play a role? Review of the literature and future perspectives. Mediators Inflamm. 2010;2010:585989. Epub 2010 Apr 20.
11. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1256–1276.
12. Agusti AGN. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. In: Chadwick D, Goode JA, eds. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Pathogenesis to Treatment. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd, 2001; – P. 242–254.
13. Постникова, Л.Б. Особенности метаболизма провоспалительного цитокина (интерлейкина-1β) и оксидативной активности нейтрофилов при различных формах хронического бронхита/Л.Б. Постникова, О.П. Алексеева, Н.И.Кубышева, О.С. Ишанова // Терапевтический архив. – 2004. – № 3. – С. 40-43.
14. Гельцер, Б.И. Система цитокинов и болезни органов дыхания /Б.И. Гельцер, Е.В.Маркелова, Е.В.Просекова Е.А. Кочеткова // Терапевтический архив. – 2002. – № 11. – С. 94-97.
15. Roth M. Is there a regulatory role of immunoglobulins on tissue forming cells relevant in chronic inflammatory lung diseases? // J Allergy (Cairo). 2011; 2011: 721517.