

УДК(616.24-036.12+616.12-005.4):616-036.65

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЧАСТОТЫ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В.П.Колосов¹, В.И.Павленко²¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22²Амурская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ

Изучены возможности прогнозирования частоты обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сочетанной с ишемической болезнью сердца (ИБС) путем оценки уровня показателей системного воспаления в плазме крови (С-реактивного белка, TNF- α , IL-6, IL-8, лейкоцитов, фибриногена) и противовоспалительного цитокина IL-4. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 88 больных ХОБЛ, сочетанной с ИБС. Из них у 36 пациентов в течение 12 месяцев установлена частота обострения ХОБЛ до 2 раз (1 группа), и у 52 больных – более 2 раз (2 группа). Установлено, что у пациентов во 2 группе концентрация биомаркеров системного воспаления значительно превышала показатели у больных в 1 группе. Статистически значимые различия определены в содержании С-реактивного белка ($3,78 \pm 0,14$ и $3,21 \pm 0,11$ г/л, соответственно, $p < 0,05$), TNF- α ($7,64 \pm 0,32$ и $4,92 \pm 0,22$ пг/л, соответственно, $p < 0,001$), IL-8 ($19,73 \pm 1,19$ и $15,90 \pm 1,21$ пг/л, соответственно, $p < 0,05$). При этом уровень IL-4 во 2 группе был ниже, чем в 1 группе ($6,12 \pm 0,10$ и $8,23 \pm 0,65$ пг/л, соответственно, $p < 0,01$). На основании установленных закономерностей предложен способ прогнозирования частоты обострения ХОБЛ, сочетанной с ИБС, с помощью интегральной оценки указанных показателей путем решения дискриминантного уравнения. Данная математическая модель прогнозирования является простым и доступным методом, позволяющим принять решение для проведения индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий у пациентов данной категории.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, системное воспаление, прогнозирование частоты обострения.

SUMMARY

PROGNOSTICATION OF THE FREQUENCY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATION COMBINED WITH THE ISHEMIC HEART DISEASE

V.P.Kolosov¹, V.I.Pavlenko²

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

The possibilities of prognostication of frequent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with the ischemic heart disease (IHD) by the estimation of parameters of system inflammation in blood plasma (C-reactive protein, TNF- α , IL-6, IL-8, leukocytes, fibrinogen) and anti-inflammatory IL-4 were studied. Complex clinical and laboratory examination of 88 COPD patients with IHD was done. 36 patients during 12 months were found to have an acute form of COPD for no more than 2 times (the first group), and 52 patients had it for more than two times (the second group). It was found out that in the patients of the second group the concentration of biomarkers of system inflammation was significantly higher than in the patients of the first group. Statistically important differences were revealed in the content of C-reactive protein (3.78 ± 0.14 and 3.21 ± 0.11 g/l, respectively, $p < 0.05$), TNF- α (7.64 ± 0.32 and 4.92 ± 0.22 pg/l, respectively, $p < 0.001$), IL-8 (19.73 ± 1.19 and 15.90 ± 1.21 pg/l, respectively, $p < 0.05$). At the same time the level of IL-4 in the second group was lower than in the first group (6.12 ± 0.10 and 8.23 ± 0.65 pg/l, respectively, $p < 0.01$). On the basis of the revealed regularities the method of prognostication of frequent COPD exacerbation combined with IHD was offered with the help of integral estimation of the mentioned parameters by doing the discriminant equation. This mathematical model of prognostication is a simple and accessible method which allows to make a decision about individual treatment and prophylaxis in such-like patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, systemic inflammation, prognostication of frequency exacerbation.

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) составляет ведущую группу социально-значимых хронических заболеваний и является одной из важнейших медико-социальных проблем пульмонологии [3]. Течение ХОБЛ характеризуется периодически возникающими обострениями, которые во-многом определяют прогрессирование бронхиальной обструкции, приводят к декомпенсации сопутствующей патологии, нередко являются основной причиной летального исхода и сопряжены со значительными существенными экономическими расходами на лечение [1, 2, 4, 5, 6]. Согласно современным представлениям, морфологическим субстратом

обострения ХОБЛ является усиление воспалительного процесса в дыхательных путях, которое оказывает системное воздействие и способствует прогрессированию ХОБЛ, развитию атеросклероза и сердечной патологии у данных пациентов [7, 8].

Имеется ряд работ, посвященных проблеме обострения ХОБЛ, в то же время, в литературе практически нет информации, касающейся возможности прогнозирования частоты обострения ХОБЛ, сочетанной с ИБС. Это и определило цель нашего исследования – изучить возможность прогнозирования частоты обострения ХОБЛ, сочетанной с ИБС, путем оценки показателей системного воспаления и противовоспалительного цитокина IL-4.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 88 пациентов ХОБЛ II стадии, сочетанной со стабильной стенокардией II функционального класса, из них мужчин – 63 человека, женщин – 15 человек. Средний возраст больных – $55,4 \pm 2,2$ лет, продолжительность ХОБЛ – $13,2 \pm 2,1$ лет, продолжительность ИБС – $7,2 \pm 3,4$ года, анамнез курения – $22,1 \pm 2,5$ пачки/лет. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. В зависимости от частоты обострения ХОБЛ больные были разделены на 2 группы: 1 группу составили 36 больных с частотой обострения менее 2 раз в год, во 2 группу вошли 52 пациента с частотой обострения более 2 раз в год. В контрольной группе находились 20 здоровых некурящих добровольцев, сопоставимых по возрасту и половому составу.

Диагностику ХОБЛ, выделение её стадии и степени тяжести проводили в соответствии с GOLD (2010), Национальным Руководством по пульмонологии (2009). Диагноз ИБС устанавливали согласно Национальных рекомендаций ВНОК (2010). Под обострением ХОБЛ понимали относительно длительное (не менее 24 часов) ухудшение состояния больного, по своей тяжести выходящее за пределы суточной вариабельности симптомов, характеризующееся острым началом и требующее изменения схемы лечения [6].

Исследование уровня цитокинов плазмы крови – IL 4, 6, 8 и TNF- α проводили методом твердофазного им-

муноферментного анализа с использованием наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). При этом использован «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Дополнительно определяли цитокиновый индекс (ЦИ) по формуле: $ЦИ = [TNF-\alpha + IL-6 + IL-8 / IL-4]$. Качественное и полуколичественное определение С-реактивного белка (СРБ) проводили методом латекс-агглютинации («Ольвекс-Диагностикум», Россия). Уровни лейкоцитов и фибриногена исследовались по общепринятым методикам. На момент обследования у всех больных была ремиссия. Частота обострения ХОБЛ оценивалась ретроспективно.

Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинкской декларации «Рекомендации для врачей по биомедицинским исследованиям на людях» и международных согласительных документов по проблеме диагностики и лечения ХОБЛ. На проведение обследования от каждого пациента было получено информированное согласие. Общий протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания.

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики, с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента и использованием дискриминантного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что на момент исследования у пациентов 1 и 2 групп сохранялись признаки воспалительного процесса, о чем свидетельствовали повышенные уровни маркеров системного воспаления в плазме крови (СРБ, TNF- α , IL-6, IL-8, лейкоцитов, фибриногена), более выраженные во 2 группе (табл.). Содержание IL-4 у больных во 2 группе было сопоставимо с здоровыми лицами, а в 1 группе отмечалось его повышение ($p < 0,01$). Значения ЦИ в группах больных были выше, чем у здоровых лиц что указывало на наличие цитокинового дисбаланса, более выраженного у пациентов во 2 группе.

Таблица

Показатели биомаркеров системного воспаления и IL-4 у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС в период ремиссии в зависимости от частоты обострения ХОБЛ в течение 12 месяцев наблюдения (M $\pm$ m)

Показатели	Контрольная группа	1 группа	2 группа
Лейкоциты, 10^9 /л	$4,70 \pm 0,48$	$5,24 \pm 0,92$	$6,42 \pm 0,49$
Фибриноген, г/л	$3,22 \pm 0,18$	$3,27 \pm 0,20$	$3,59 \pm 0,20^*$
СРБ, г/л	$2,18 \pm 0,43$	$3,21 \pm 0,11^*$	$3,78 \pm 0,14^{*#}$
TNF- α , пг/л	$1,30 \pm 0,06$	$4,92 \pm 0,22^{***}$	$7,64 \pm 0,32^{***###}$
IL-6, пг/л	$3,65 \pm 0,56$	$7,82 \pm 1,17^{***}$	$10,22 \pm 1,22^{***}$
IL-8, пг/л	$12,60 \pm 1,14$	$15,90 \pm 1,21^*$	$19,73 \pm 1,19^{***}$
IL-4, пг/л	$5,76 \pm 0,45$	$8,23 \pm 0,65^*$	$6,12 \pm 0,10^{##}$
ЦИ, усл. ед.	$3,14 \pm 0,04$	$3,31 \pm 0,06^*$	$5,75 \pm 0,05^{***###}$

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – уровень значимости различий по сравнению с показателями контрольной группы; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ – уровень значимости различий между 1 и 2 группами.

Было отмечено, что средние значения большинства изучаемых показателей во 2 группе значительно отличались от значений в 1 группе. При этом установлены наиболее выраженные статистически достоверные отличия параметров СРБ, TNF- α , IL-8 и IL-4. Так, уровень СРБ у больных во 2 группе был выше на 17,8%, TNF- α – на 51,6%, а содержание IL-4 снижалось на 25,6%. Существенное превышение значения ЦИ (в 1,7 раза) во 2 группе, в сравнении с 1 группой, свидетельствовало о наличии большего сдвига цитокинового баланса в сторону воспаления, истощении и дезадаптации механизмов защиты у пациентов с обострением ХОБЛ более 2 раз в год.

На основании установленных закономерностей нами предложен способ прогнозирования частого обострения ХОБЛ у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС с помощью интегральной оценки показателей СРБ, TNF- α , IL-8 и IL-4 путем решения дискриминантного уравнения:

$$D = 0,34 \times \text{СРБ} + 0,51 \times \text{TNF-}\alpha + 0,218 \times \text{IL-8} - \text{IL-4},$$

где D – дискриминантная функция, граничное значение которой 0,1. При значении D менее 0,1 можно прогнозировать частые обострения ХОБЛ. Вероятность различия выборок равна 88,4%. Данное дискриминантное уравнение может служить математической моделью прогнозирования частого обострения ХОБЛ при сочетании с ИБС и явиться основой для дифференцированного терапевтического вмешательства с целью профилактики обострения заболевания.

Выводы

1. У больных ХОБЛ, сочетанной с ИБС, хроническое воспаление низкой градации сохраняется даже в период ремиссии, что должно учитываться при разработке плана лечения данной категории больных.

2. Математическая модель прогнозирования частоты обострения путем оценки показателей системного воспаления и противовоспалительного IL-4 является простым и доступным методом, позволяющим принять решение для проведения индивидуальных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты обострения ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов А.В., Зыков К.А. Хроническая обструктивная болезнь легких с частыми обострениями:

возможные пути решения проблемы // Справочник поликлин. врача. 2009. №2. С.38–42.

2. Авдеев С.Н. Антибактериальная терапия при обострении хронической обструктивной болезни легких // Consilium medicum. 2010. №3. С.12–18.

3. Овчаренко С.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: реальная ситуация в России и пути ее преодоления // Пульмонология. 2011. №6. С.69–72.

4. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease / G.C.Donaldson [et al.] // Thorax. 2002. Vol.57, №10. P.847–852.

5. Huertas A., Palange P. COPD: a multifactorial systemic disease // Ther. Adv. Respir. Dis. 2011. Vol.5, №3. P.217–224.

6. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations // Chest. 2000. Vol.117, №5(Suppl.2). P.398S–401S.

7. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations: 5: Management // Thorax. 2006. Vol.61, №6. P.535–544.

8. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals // Treat. Respir. Med. 2006. Vol.5, №5. P.343–349.

REFERENCES

1. Aver'yanov A.V., Zykov K.A. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* 2009; 2:38–42.

2. Avdeev S.N. *Consilium medicum* 2010;3:12–18.

3. Ovcharenko S.I. *Pul'monologiya* 2011; 6:69–72.

4. Donaldson G.C., Seemungal T.A.R., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57(10):847–852.

5. Huertas A., Palange P. COPD: a multifactorial systemic disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2011;5(3):217–224.

6. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117 (5 Suppl. 2):398S–401S.

7. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations: 5: Management. *Thorax* 2006; 61(6):535–544.

8. Stanford R.H., Shen Y., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals. *Treat. Respir. Med.* 2006; 5(5):343–349.

Поступила 27.07.2012

Контактная информация

Виктор Павлович Колосов,

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН,

директор Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@ramn.ru

Correspondence should be addressed to

Viktor P. Kolosov,

MD, PhD, Professor, Corresponding member of RAMS,

Director of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dncfpd@ramn.ru