

гестозов (по данным литературы). // Акушерство и гинекология. — 2008. — №3. — С. 40-42.

8. Arya A., Maleki M., Noohi F., et al. Myocardial oxygen consumption index in patients with coronary artery disease. // Asian Cardiovasc Thorac Ann. — 2005. — Vol. 13 (1). — P. 34-37.

9. Brooks V.L., Kane C.M., Van Winkle D.M. Altered heart rate baroreflex during pregnancy: Role of sympathetic and parasympathetic nervous systems // Am. J. Physiol. — 1997. — Vol. 273, N. 3, Pt. 2. — P. 960-966.

10. Powers R.W., Bodnar L.M., Ness R.B. Uric acid concentrations

in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. // *Ami Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 194(1). — P. 160.

11. Roberts J.M., Von F. Versen-Hoeynck. Maternal Fetal Placental // Interactions and Abnormal Pregnancy Outcomes Hypertension. — 2007. — Vol. 49(1). — P. 15-16.

12. Savvidou M.D., Hingorani A.D., Tsikas D., et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 1511-1517.

Информация об авторах: 664047, г. Иркутск, ул. Байкальская, 109, e-mail: mkt@dc.baikal.ru.

Сокольников Ирина Владимировна — врач функциональной диагностики;

Болданов Анатолий Батлаевич — заведующий отделом, к.м.н.;

Хохлов Владимир Петрович — заведующий кафедрой, д.м.н.

© ТРОФИМЕНКО И.Н., БАТУНОВА, Е.В., ЧЕРНЯК Б.А. — 2010

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКИМ НЕОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

И.Н. Трофименко, Е.В. Батунова, Б.А. Черняк

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра аллергологии и пульмонологии, зав. — д.м.н., проф. Б.А. Черняк, ЦНИЛ, зав. — к.м.н., доц. А.В. Стародубцев)

Резюме. Целью исследования явилось сравнение концентрации биомаркеров воспаления в сыворотке крови больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ), а также анализ уровня системных биомаркеров в зависимости от клинико-функциональных особенностей ХОБЛ. У 59 амбулаторных больных (50 с ХОБЛ и 9 с ХНБ) проанализирована концентрация биомаркеров системного воспаления. Результаты показали существенные различия выраженности воспаления у больных ХОБЛ и ХНБ. Показатели биомаркеров сыворотки у больных ХОБЛ с бронхиальной гиперреактивностью (БГР) были значительно выше по сравнению с больными ХОБЛ без БГР и больными ХНБ. Таким образом, ХОБЛ наряду с локальным бронхо-легочным хроническим воспалением характеризуется выраженным системным воспалительным процессом, особенно у больных с гиперреактивностью дыхательных путей.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хронический необструктивный бронхит, биомаркеры системного воспаления, бронхиальная гиперреактивность.

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CHRONIC BRONCHITIS

I.N. Trofimenko, E.V. Batunova, B.A. Chernyak

(Irkutsk State Institute of Postgraduate Medical Education)

Summary. The aim of the study was the comparison of serum concentration of inflammation biomarkers of patients with COPD and chronic not obstructive bronchitis and to assess biomarkers level depending on clinical-functional features of COPD. In 59 outpatients (50 with COPD and 9 with chronic bronchitis) serum concentration of inflammation biomarkers (IL-6, IL-8, TNF- α , CRP) was analyzed. Results showed essential distinctions of inflammation intensity in COPD vs. chronic bronchitis patients. The concentration of biomarkers in COPD patients with bronchial hyperreactivity (BHR) was considerably higher as compared with COPD patients without BHR and chronic bronchitis patients. Thus, COPD alongside with local chronic inflammation is characterized with the expressed systemic inflammation, especially in COPD patients with BHR.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic not obstructive bronchitis, biomarkers of systemic inflammation, bronchial hyperreactivity.

В настоящее время в программе GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2008) подчеркивается, что легочные проявления хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ассоциированы с патологическим воспалительным ответом легочной ткани, и указывается на важное клиническое значение внелегочных проявлений заболевания, связанных с системным воспалением [7]. Воспаление играет центральную роль в патогенезе ХОБЛ [6, 9]. Основным местом воспаления при ХОБЛ являются малые дыхательные пути, однако активное воспаление присутствует также в крупных бронхах, в легочной паренхиме и в легочных сосудах.

Для абсолютного большинства больных ХОБЛ табакокурение является первичным этиологическим фактором. Табачный дым является главным источником частиц, свободных радикалов и реактивных химических соединений, инициирующих развитие оксидативного стресса в легочной ткани. Молекулярный эффект вы-

сокреактивных компонентов табачного дыма обуславливает такие основные компоненты патогенеза ХОБЛ как воспаление, структурные изменения дыхательных путей, легочную деструкцию и развитие эмфиземы, гиперсекрецию слизи [12]. Вместе с тем, клинически значимая ХОБЛ диагностируется у меньшей доли курильщиков. В исследовании Copenhagen City Heart Study [14] авторы показали, что выделение 0 стадии ХОБЛ, которая подразумевает отсутствие вентиляционных нарушений легочной функции при наличии респираторных симптомов у курильщиков, не является предиктором ХОБЛ. Однако, воспалительный процесс, индуцированный ингаляцией табачного дыма, имеет место уже на ранних стадиях заболевания. Так, Hogg и соавт., анализируя цитологический состав бронхо-легочного воспаления, показали, что у курильщиков без бронхиальной обструкции, классифицируемых ранее как ХОБЛ 0 стадии, количество нейтрофилов, макрофагов и CD8+ лимфоцитов не отличается существенно от больных

Таблица 1

Концентрация системных биомаркеров в сыворотке крови больных ХОБЛ и ХНБ

Цитокины	Mean±SD		p
	ХОБЛ	ХНБ	
ФНО-α (пг/мл)	3,96±2,45	2,92±2,34	0,460
ИЛ-6 (пг/мл)	4,29±4,56	1,43±1,64	0,016
ИЛ-8 (пг/мл)	9,18±3,76	6,14±2,78	0,010
СРБ (мг/л)	4,98±7,94	0,67±2,00	0,102

ХОБЛ на ранних стадиях [8]. Вместе с тем, количество нейтрофилов в индуцированной мокроте у курильщиков с хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) существенно выше, чем у лиц без анамнеза табакокурения [3]. Кроме того, табакокурение ассоциируется не только с бронхо-легочным воспалительным процессом, но и связано с системным воспалением [6, 9]. Концепция системной воспалительной реакции, или системного воспаления, у больных ХОБЛ является относительно новой. К биомаркерам системного воспаления при ХОБЛ относятся С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, провоспалительные цитокины — интерлейкины: ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α (ФНО-α) и др. [4]. Рядом авторов продемонстрировано, что уровень ИЛ-8 в супернатанте мокроты значимо выше у больных ХОБЛ по сравнению с курильщиками без нарушения легочной функции, и характеризуется высокой коррелятивной зависимостью с количеством нейтрофилов и выраженностью бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ. При этом, значения концентрации ФНО-α в мокроте не имели достоверных различий между группами и не коррелировали с показателями бронхиальной проходимости при ХОБЛ. В образцах индуцированной мокроты показатель общего цитоза у больных ХОБЛ и курильщиков без нарушения легочной функции существенно не отличался, однако количество нейтрофилов при ХОБЛ было достоверно выше по сравнению с больными ХНБ [13].

Точные механизмы системного воспаления при ХОБЛ изучены недостаточно. Предполагается, что взаимосвязь между местным (т.е. бронхолегочным) и системным воспалением осуществляется через следующие механизмы: 1) выход стресс-индуцированных цитокинов и свободных радикалов из бронхо-легочной системы в системную циркуляцию; 2) активация лейкоцитов периферической крови или клеток-предшественников в костном мозге; 3) стимуляция костного мозга и печени провоспалительными медиаторами, высвобождаемыми воспалительными и стрктурными клетками [2].

В настоящее время большинство исследований посвящено изучению биомаркеров ХОБЛ непосредственно в ткани легкого, мокроте, бронхо-альвеолярной жидкости, и недостаточно информации о клиническом значении системного воспаления при ХОБЛ [10]. В связи с этим, целью нашего исследования явилось сравнение концентрации биомаркеров воспаления в сыворотке крови больных ХОБЛ и ХНБ, а также анализ уровня системных воспалительных биомаркеров в зависимости от клинико-функциональных особенностей ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование включены 59 амбулаторных больных: 50 пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести и 9 человек с ХНБ. Возраст больных ХОБЛ (43 мужчины и 7 женщин) варьировал в диапазоне 44-73 (в среднем 56,8±6,8, M±SD) лет и с ХНБ (7 мужчин и 2 женщины) от 42 до 57 (в среднем 48,6±5,3) лет. Диагностика ХОБЛ, включая оценку степени тяжести, осуществлялась на основании критериев программ GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [7]. Диагноз ХНБ устанавливался на основании анамнеза — кашель с выделением мокроты в течение ≥3 месяцев в году на протяжении ≥2 лет, табакокурения и отсутствия при-

знаков бронхиальной обструкции. Все пациенты имели индекс курения более 10 пачка/лет, в том числе для экс-курильщиков в группе больных ХОБЛ, все пациенты с ХНБ были активными курильщиками.

Оценка показателей функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась с использованием спирометрии («Schiller Spirovit 1», Швейцария). Анализировались следующие параметры: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и индекс ОФВ₁/ФЖЕЛ.

Всем пациентам проведено исследование бронхиальной гиперреактивности (БГР) в ингаляционном провокационном тесте (ИПТ) с метахолином («Pari Provotest 2», Германия). Степень БГР оценивалась на основании показателя кумулятивной дозы метахолина (провокационная доза — ПД₂₀), вызывавшей снижение величины ОФВ₁ на 20% от исходного значения. ИПТ расценивался как положительный при ПД₂₀ ≤ 0,471 мг, и, соответственно, отрицательный при ПД₂₀ > 0,471.

Уровень ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α определен с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на основе ИФА-реагентов («Вектор-Бест», Россия) согласно рекомендациям производителя. Для оценки уровня СРБ использовался слайд-тест для качественного и полуколичественного определения СРБ на суспензии полистероловых латексных частиц, покрытых фракцией гамма-глобулина сыворотки, специфичной к человеческому СРБ («Human», Германия).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи общепринятых в медицине методов вариационной статистики с использованием пакета программ Statistica. Для сравнительного анализа показателей использовался критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты показали существенные различия выраженности системного воспаления у больных ХОБЛ и ХНБ. Средние значения показателей провоспалительных цитокинов в сыворотке крови представлены в табл. 1. Обе группы значимо отличаются друг от друга по значениям ИЛ-6 ($p<0,05$) и ИЛ-8 ($p=0,01$). Также отмечается тенденция превышения уровня ФНО-α и СРБ в сыворотке крови больных ХОБЛ, однако, она не достигла статистически значимых величин.

Индекс табакокурения характеризовался более высокими показателями у больных ХОБЛ: 40,45±18,48 пачка/лет по сравнению с 29,89±12,55 пачка/лет у больных ХНБ, однако, значимых различий не получено ($p=0,117$). Кроме того, при анализе взаимосвязей маркеров воспаления и индекса табакокурения выявлена слабая, но достоверная корреляционная зависимость между ИЛ-6 и показателем пачка/лет ($r=0,4$; $p<0,05$). Между другими цитокинами воспаления и индексом табакокурения достоверных корреляционных связей не отмечено. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о выраженном

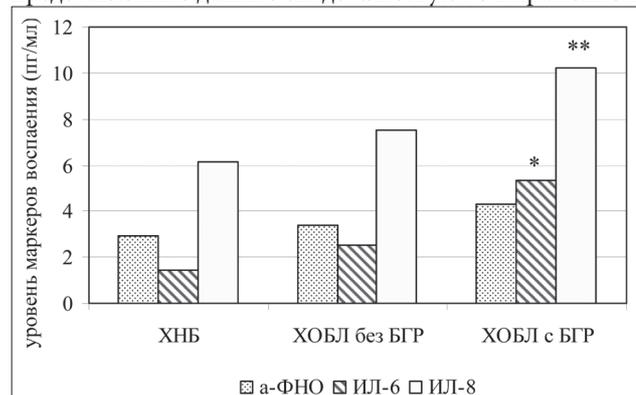


Рис. 1. Биомаркеры системного воспаления у больных ХОБЛ и ХНБ. * $p<0,05$; ** $p<0,01$

системном воспалении у больных ХОБЛ в отличие от пациентов с ХНБ независимо от индекса табакокурения.

При проведении ИПТ с метахолином в группе ХНБ только у 1 из 9 обследуемых выявлена БГР. Тогда как в группе ХОБЛ, БГР имела место у большинства пациентов и встречалась у 31 из 50 больных (62%). Анализ концентрации системных биомаркеров сыворотки у больных ХОБЛ в зависимости от БГР выявил существенные различия. Так, уровень ИЛ-6 и ИЛ-8 у больных ХОБЛ с положительным метахолиновым тестом был существенно выше по сравнению с больными ХОБЛ без БГР и пациентами с ХНБ (рис. 1).

Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении СРБ, уровень которого был существенно выше у больных ХОБЛ с БГР (рис. 2). При этом следует отметить, что показатели ОФВ₁ были сопоставимы в обеих группах больных ХОБЛ. Вместе с тем, в ряде исследований показано, что уровень СРБ является мощным независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности [5, 11]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) обнаруживают не менее чем у 50% больных ХОБЛ, а сама ХОБЛ повышает риск развития ССЗ в 2-3 раза [1]. В настоящее время накапливается все больше данных, что персистирующее системное воспаление, присутствующее при ХОБЛ, вносит свой вклад в патогенез атеросклероза и ССЗ у больных ХОБЛ. Так, среди обследованных больных ХОБЛ с БГР, ССЗ (гипертоническая болезнь, ИБС или их сочетание) встречались у 58% больных, тогда как в группе больных ХОБЛ без БГР у 42% пациентов.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о более высокой концентрации системных биомаркеров воспаления у больных ХОБЛ по сравнению с пациентами с ХНБ. Кроме того, у больных ХОБЛ с гиперреактивностью дыхательных путей уровень провос-

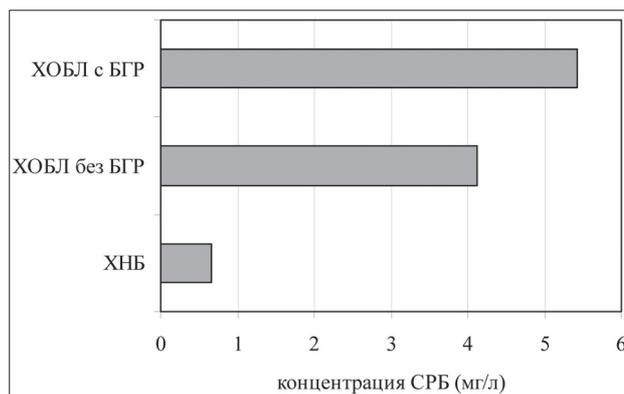


Рис. 2. Уровень СРБ у больных ХОБЛ и ХНБ

палительных цитокинов в сыворотке крови существенно выше, чем у больных ХОБЛ без БГР.

Результаты проведенного исследования показали, что ХОБЛ наряду с локальным бронхо-легочным хроническим воспалением характеризуется выраженным системным воспалительным процессом. Кроме того, концентрации системных биомаркеров воспаления у больных ХОБЛ с гиперреактивностью дыхательных путей выше, чем у больных без БГР, что, вероятнее всего, обусловлено более выраженным локальным воспалительным ответом. Значимая роль как местного, так и системного воспаления в патогенезе ХОБЛ является патогенетическим основанием для противовоспалительной терапии. Таким образом, воспалительная реакция легочной ткани и ее системные эффекты являются важнейшим этапом для исследований, необходимых как для понимания патогенеза ХОБЛ, клинических вариантов течения, темпов прогрессирования заболевания, так и для оптимизации терапии этой болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ХОБЛ: проблемы выбора лекарственных препаратов // Атмосфера. — 2008. — № 2. — С. 3-8.
2. Авдеев С.Н. Системные эффекты у больных ХОБЛ // Врач. — 2006. — № 12. — С. 3-8.
3. Barnes P.J. Mechanisms in COPD. Differences from asthma. Chest. — 2000. — Vol. 117. — P. 10-14.
4. Barnes P.J., Chowdhury B., Kharitonov S.A., et al. Pulmonary Biomarkers in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 174. — P. 6-14.
5. Danesh J., Whincup P., Walker M., et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses // Br. Med. J. — 2000. Vol. 321. — P. 199-204.
6. Fabbri L.M., Luppi F., Beghé B., et al. Complex chronic comorbidities of COPD // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 31. — P. 204-212.
7. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. — 2008. www.goldcopd.org
8. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S., et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 2645-2653.
9. Rennard S.I. Inflammation in COPD: a link to systemic comorbidities Eur. Respir. Rev. — 2007. — Vol. 16. — P. 91-97.
10. Sin D.D., Vestbo J. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease // The Proceedings of the American Thoracic Society. — 2009. — Vol. 6. — P. 543-545.
11. Sin D.D., ManCan S.F.P. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease // J. Physiol. Pharmacol. — 2007. — Vol. 85. — P. 141-147.
12. Tzortzaki E.G., Siafakas N.M. A hypothesis for the initiation of COPD // Eur. Respir. J. — 2009. — Vol. 34. — P. 310-315.
13. Vernooy J.H., Kuçukaycan M., Jacobs J.A., et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 166. — P. 1218-1224.
14. Vestbo J., Lange P. Can GOLD stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 166. — P. 329-332.

Информация об авторах:

664079, Иркутск, м/р Юбилейный, 100, e-mail: bores@angara.ru
Черняк Борис Анатольевич — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н.,
Трофименко Ирина Николаевна — ассистент, к.м.н.