

© Конопкіна Л. І.

УДК 616.24-007.272-036.1-002.4-006-071.1

РІВЕНЬ МАРКЕРІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПРИХИЛЬНОСТІ ЇХ ДО ПЛАНОВОЇ ТЕРАПІЇ

Конопкіна Л. І.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ

Системное воспаление признано одним из звеньев патогенеза хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). Впрочем, роль многих молекулярных маркеров у различных категорий больных, в разные фазы патологического процесса, а также в зависимости от приверженности пациентов к медикаментозной терапии еще и сегодня определяется и уточняется. Целью проведенной работы было определение диагностической значимости сывороточных уровней таких маркеров системного воспаления, как опухоленекротический фактор- α (англ. – tumor necrosis factor- α (TNF- α)), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (англ. – granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)) и растворимая молекула межклеточной адгезии-1 (англ. – soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1)) при ХОЗЛ тяжелого течения в зависимости от приверженности больных к плановой терапии. Обследовано 44 больных ХОЗЛ III-IV стадий в стабильную фазу патологического процесса. В зависимости от терапии, которую принимали больные, они были разделены на две подгруппы: в подгруппу 1 вошло 26 больных, которые по разным причинам постоянно не принимали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), а принимали только бронходилататоры, в подгруппу 2 – 18 больных, которые постоянно принимали как бронходилататоры, так и ИГКС в адекватных стадиях заболевания дозах согласно национальным стандартам. Определено, что на уровень вышеупомянутых маркеров системного воспаления при тяжелом течении ХОЗЛ может определенным образом влиять не только течение самого заболевания с присущими ему особенностями цитокиновой реактивности, но и применение больными лекарственных средств. Повышение уровня TNF- α у больных ХОЗЛ III-IV стадий даже до уровня показателя у здоровых лиц может указывать на определенную дестабилизацию патологического процесса, в том числе и из-за недостаточной медикации. Сывороточные уровни GM-CSF и sICAM-1 не являются маркерами приверженности больных ХОЗЛ к применению ИГКС. Ингаляционное применение больными ХОЗЛ глюкокортикостероидов (учитывая их возможное влияние на выраженность системного воспаления) является достаточно безопасным.

Ключевые слова: системное воспаление, хроническое обструктивное заболевание легких, маркеры воспаления.

На сьогоднішній день вже визнано, що однією з ланок патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є хронічне системне запалення, котре призводить до формування позалегенових проявів захворювання, включаючи атеросклероз, серцево-судинну патологію, метаболічний синдром, м'язову слабкість, втрату ваги тощо [3, 5, 11, 14, 16, 18]. Інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС), які зазвичай повинні приймати хворі на ХОЗЛ тяжкого перебігу, можуть пригнічувати системне запалення, знижуючи, наприклад, продукцію С-реактивного протеїну та інтерлейкіну-8 [8, 9, 10, 13, 15]. Втім, значущість багатьох інших маркерів запалення в діагностиці та оптимізації тактики ведення хворих ще й досі визначається та уточнюється.

Так, якщо на сьогодні вже доведено, що сироватковий рівень опухоленекротичного фактору- α (англ. – tumor necrosis factor- α (TNF- α)) при інфекційному загостренні ХОЗЛ зазвичай підвищується, то щодо рівня маркера у стабільну фазу патологічного процесу літературні дані дещо різняться [12, 17]. Вивченню рівня у хворого на ХОЗЛ такого важливого молекулярного маркера як гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (англ. – granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)), котрий здатний регулювати кумуляцію нейтрофілів та їх активацію завдяки підвищенню експресії адгезивних молекул, практично увага не приділяється [4]. Що ж до самих

молекул адгезії, зокрема щодо розчинної молекули міжклеточної адгезії-1 (англ. – soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1)), рівень якої є важливим показником не стільки кількості, скільки активності Т-лімфоцитів, присвячена досить невелика кількість робіт [6, 7].

Надзвичайно актуальним є з'ясування ролі вищезазначених молекулярних факторів у відтворенні ступеня активності системного хронічного запалення у хворих на ХОЗЛ у стабільну фазу патологічного процесу на тлі різних лікувальних програм.

У зв'язку з вищезазначеним метою роботи було визначення діагностичної значущості сироваткових рівнів TNF- α , GM-CSF та sICAM-1 при ХОЗЛ тяжкого перебігу у залежності від прихильності хворих до планової терапії, зокрема до ІГКС.

Матеріали та методи досліджень

Було обстежено 44 хворих на ХОЗЛ III та IV стадій у стабільну фазу патологічного процесу (чоловіків – 36 (81,8 %), жінок – 8 (18,2 %)); середній вік – 60,3 \pm 3,5 років). У залежності від терапії, яку приймали хворі, вони були розподілені на дві підгрупи: у підгрупу 1 увійшло 26 хворих, котрі з різних причин постійно не приймали ІГКС, а приймали лише бронходилататори, у підгрупу 2 – 18 хворих, котрі постійно (не менше трьох останніх місяців поспіль) приймали як бронходилататори, так й ІГКС у адекватних до ста-

дії захворювання дозах згідно з національним стандартом [2].

Формулювання клінічного діагнозу ХОЗЛ проводили згідно з рекомендаціями Наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 року [2].

Контрольну групу склали 18 практично здорових осіб (чоловіків – 10 (55,6 %), жінок – 8 (44,4 %), середній вік – $52,7 \pm 6,0$ роки).

Усі обстежені дали згоду на проведення клінічного дослідження.

Дослідження функції зовнішнього дихання з характеристикою основних бронхообструктивних показників проводили методом комп'ютерної спірометрії за допомогою апарату Master Screen Body/Diff («Jager», Німеччина).

Рівні маркерів системного запалення визначали кількісними методами у сироватці крові: TNF- α і GM-CSF – за допомогою ELISA-наборів («Dialcose», Франція), sICAM-1 – за допомогою імуноферментного набору («Biosource», США).

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані в пакетах програм EXCEL-

2003 (№ 74017-641-9475201-57075), STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [1]. Оцінка достовірності відмінностей середніх величин для незв'язаних виборок виконувалася за критеріями Стьюдента і Манна-Уїтні, дисперсій – за критерієм Фішера. Різницю між порівнювальними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$, при цьому тенденцію змін вказували у діапазоні $0,05 < p < 0,10$ з наведенням рівня показника до тисячних.

Результати та їх обговорення

У хворих на ХОЗЛ III-IV стадій у стабільну фазу патологічного процесу сироватковий рівень TNF- α в цілому по групі був статистично достовірно нижчим, ніж у здорових осіб (табл. 1). При цьому якщо у хворих підгрупи 1 рівень показника статистично достовірно не відрізнявся від такого у здорових осіб, лише дещо знижуючись, то у хворих підгрупи 2 він був статистично достовірно нижчим за рівень показника у контрольній групі. За дисперсією показники у групах та підгрупах обстежених не відрізнялись між собою.

Таблиця 1

Рівні TNF- α у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у залежності від прихильності до планової терапії

Групи та підгрупи обстежених	TNF- α (нг/мл)		Достовірність різниці (p)	
	M \pm m	Mгеом.	середніх	дисперсій
Основна група	$5,35 \pm 0,70$	4,95	$p_{O-K} < 0,05$	$p_{O-K} > 0,10$
підгрупа 1	$6,55 \pm 0,77$	5,15	$p_{1-K} > 0,10$	$p_{1-K} > 0,10$
підгрупа 2	$5,00 \pm 0,67$	3,56	$p_{1-2} > 0,10$ $p_{2-K} < 0,01$	$p_{1-2} > 0,10$ $p_{2-K} > 0,10$
Контрольна група	$8,17 \pm 0,92$	7,47		

Примітка: O – основна група;
1, 2 – підгрупи основної групи;
K – контрольна група.

Отримані результати свідчать про те, що оскільки при тяжкому перебігу ХОЗЛ для стабілізації патологічного процесу (зокрема й завдяки ІГКС) характерні більш низькі сироваткові рівні TNF- α , підвищення рівня маркера навіть до рівня показника у здорових осіб може вказувати на певну дестабілізацію патологічного процесу, у тому числі й завдяки недостатній медикації. Аналогічні дані описані в науковій літературі стосовно й С-реактивного протеїні [13].

Щодо сироваткового рівня GM-CSF, у хворих на ХОЗЛ III-IV стадій він не відрізнявся від рівня показника у здорових осіб (табл. 2). Крім того, і у підгрупах хворих щодо прихильності до планової терапії він також був співставним. Лікарські препарати, що приймали хворі на ХОЗЛ у якості планової терапії, суттєво не вплинули і на дисперсію показника ані в групах, ані у підгрупах хворих.

Таблиця 2

Рівні GM-CSF у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у залежності від прихильності до планової терапії

Групи та підгрупи обстежених	GM-CSF (нг/мл)		Достовірність різниці (p)	
	M \pm m	Mгеом.	середніх	дисперсій
Основна група	$3,55 \pm 0,22$	3,40	$p_{O-K} > 0,10$	$p_{O-K} > 0,10$
підгрупа 1	$3,42 \pm 0,14$	3,36	$p_{1-K} > 0,10$	$p_{1-K} = 0,061$
підгрупа 2	$3,63 \pm 0,35$	3,46	$p_{1-2} > 0,10$ $p_{2-K} > 0,10$	$p_{1-2} > 0,10$ $p_{2-K} > 0,10$
Контрольна група	$3,38 \pm 0,26$	3,26		

Примітка. Позначки аналогічні таким табл. 1.

Сироватковий рівень sICAM-1 у хворих на ХОЗЛ III-IV стадій у стабільну фазу патологічного процесу був статистично достовірно вищим, аніж у групі контролю, відрізняючись як за середнім показником, так і за дисперсією (табл. 3). При цьому у підгрупі 1 рівень маркера був суттєво вищим та значущо відрізнявся за

дисперсією, тоді як у підгрупі 2 – достовірно відрізнявся за дисперсією та мав тенденцію до підвищення за середнім показником. У підгрупах хворих показники між собою не відрізнялись ані за середнім, ані за дисперсією.

Таблиця 3.

Рівні sICAM-1 у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у залежності від прихильності до планової терапії

Групи та підгрупи обстежених	sICAM-1 (нг/мл)		Достовірність різниці (p)	
	M ± m	Mгеом.	середніх	дисперсій
Основна група	559,4 ± 50,2	465,1	p _{0-к} < 0,05	p _{0-к} < 0,05
підгрупа 1	629,0 ± 55,5	500,2	p _{1-к} < 0,01	p _{1-к} < 0,01
підгрупа 2	531,3 ± 47,0	439,4	p ₁₋₂ > 0,10 p _{2-к} = 0,097	p ₁₋₂ > 0,10 p _{2-к} < 0,05
Контрольна група	415,6 ± 49,0	364,2		

Примітка. Позначки аналогічні таким табл. 1.

Таким чином, високий сироватковий рівень sICAM-1, найбільш імовірно, відображає особливості цитокинової реактивності саме при тяжкому перебігу ХОЗЛ та суттєво не залежить від застосування хворими таких лікарських засобів, як ІГКС. З іншого боку, оскільки інгаляційне застосування глюкокортикостероїдів суттєво не впливає на сироватковий рівень цитокіну, можна стверджувати, що їх застосування є досить безпечним.

Висновки:

- 1) на рівень маркерів системного запалення при тяжкому перебігу ХОЗЛ може певним чином впливати не лише перебіг суто самого захворювання з притаманними йому особливостями цитокинової реактивності, а й застосування хворими лікарських засобів;
- 2) підвищення рівня TNF-α у хворих на ХОЗЛ III-IV стадій навіть до рівня показника у здорових осіб може вказувати на певну дестабілізацію патологічного процесу, у тому числі й завдяки недостатній медитації;
- 3) сироваткові рівні GM-CSF та sICAM-1 не є маркерами щодо прихильності хворих на ХОЗЛ до застосування ІГКС;
- 4) інгаляційне застосування глюкокортикостероїдів хворими на ХОЗЛ є досить безпечним з огляду на їх можливий вплив на виразність системного запалення.

Література

1. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
2. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія». – Київ, 2007. – 146 с.
3. Agusti A., Thomas. A Neff lecture: chronic obstructive pulmonary disease – a systemic disease. – Proc. Am. Thorac. Soc. – 2006. – Vol. 3. – P. 478–481.
4. A role of GM-CSF in the accumulation of neutrophils in the airways caused by IL-17 and TNF-α / Laan M., Prause O., Miyamoto M. [et al.] // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21. – P. 387–393.
5. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. – Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 33, no. 5. – P. 1165–1185.

6. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22 (4). – P. 672–688.
7. Circulating ICAM-1 and VCAM-1 levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome / Ursavas A., Karadag M., Rodiplu E. [et al.] // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28 (Suppl. 50). – P. 414 (P2431).
8. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers / Pinto-Plata V.M., Müllerova H., Toso J.F. [et al.] // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – P. 23.
9. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients / Torres J. P., Cordoba-Lanus E., Lopez-Aguillar C. [et al.] // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27, no. 5. – P. 902–907.
10. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / Sin D.D., Lacy P., York E., Man S.F. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 170. – P. 760.
11. Fabbri L.M., Rabe K.F. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? – Lancet. – 2007. – Vol. 370, no. 9589. – P. 797–799.
12. Role of TNF-alpha, sTNF-R55 and sTNF-R75 in inflammation of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / Zeng M., Wen Y., Liu L.-Y. [et al.] // Respiration. – 2009. – Vol. 78, no. 4. – P. 399–403.
13. Salmeterol/fluticasone treatment reduces circulating C-reactive protein level in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease / Tang Y.-J., Wang K., Yuan T. [et al.] // Chin. Med. J. – 2010. – Vol. 123 (13). – P. 1652–1657.
14. Sevenoaks M.J., Stockley R.A. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity: a common inflammatory phenotype? – Resp. Res. – 2006. – Vol. 7, article 70.
15. The effect of inhaled corticosteroids on bronchoalveolar lavage cells and IL-8 levels in stable COPD patients / Ozol D., Aysan T., Solak Z.A. [et al.] // Respir. Med. – 2005. – Vol. 99. – P. 1494.
16. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Marquis K., Maltais F., Duguay V. [et al.] // J. Cardiopulm. Rehabil. – 2005. – Vol. 25. – P. 226–232.
17. The repeatability of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in COPD patients over one year / Kolsum U., Roy K., Starkey C. [et al.] // J. Chron. Obstr. Pulm. Dis. – 2009. – Vol. 4, no. 1. – P. 149–156.
18. Van Eeden S.F., Sin D.D. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease // Respiration. – 2008. – Vol. 75, no. 2. – P. 224–238.

Summary

MARKERS LEVEL OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH SEVERE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DEPENDING ON ADHERENCE TO PLANNED TREATMENT

L. I. Konopkina

Key words: systemic inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, markers of inflammation.

Systemic inflammation is recognized as one of the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, the role of many molecular markers in different categories of patients, at different phases of the pathological process, and depending on patients' adherence to medication therapy is also currently defined and specified. The aim of this research was to determine the diagnostic value of serum levels of such systemic inflammation markers as tumor necrotic factor-α (TNF-α), granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) and soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in severe COPD depending on the adherence of patients to routine therapy. The study involved 44 patients with COPD III-IV stages in the stable phase of the pathological process. Depending on the treatment

they were divided into two subgroups: the subgroup 1 included 26 patients who for various reasons were not constantly taking inhaled corticosteroids (ICS) and took only bronchodilators; the subgroup 2 – 18 patients who permanently took bronchodilators and ICS in adequate doses to the stage of the disease, according to the national standard. It was determined that the level of the abovementioned markers of systemic inflammation in severe COPD may in some way influence not only the course of the disease purely with the inherent characteristics of cytokine reactivity, but also the use of medications by patients. Increased TNF- α in patients with COPD III-IV stages, even to the level indicator in healthy patients, may indicate the destabilization of the pathological process, including due to lack of medication. Serum levels of GM-CSF and sICAM-1 are not the markers of COPD patients adherence to use the ICS. Inhaler using of corticosteroids by COPD patients is safe enough in terms of their potential impact on the severity of systemic inflammation.
Dnepropetrovsk Medical Academy of Ukraine, Dnepropetrovsk

Матеріал надійшов до редакції 12.10.2012 р.