

**БИОМАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЁГКИХ:
ВЗАИМОСВЯЗЬ С ЧАСТОТОЙ ОБОСТРЕНИЙ И СТЕПЕНЬЮ ОГРАНИЧЕНИЯ
СКОРОСТИ ВОЗДУШНОГО ПОТОКА**

Харьковская медицинская академия последипломного образования (г. Харьков)

Исследование выполнено в рамках НИР Харьковской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины «Особенности системного воспаления у больных хроническим обструктивным заболеванием лёгких: эффективность противовоспалительной и бронхолитической терапии с учётом вариантов ремоделирования миокарда» (2011-2014 г.) и является фрагментом научной квалификационной работы автора.

Вступление. Хроническое обструктивное заболевание лёгких (ХОЗЛ) является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности во всем мире, представляет экономическую, социальную проблему. Эпизоды обострений ХОЗЛ играют существенную роль в увеличении заболеваемости, смертности и затрат на лечение заболевания. Частое развитие обострений у больных ХОЗЛ приводит к более низкому качеству жизни [9], быстрому снижению функции лёгких и прогрессированию заболевания [5]. Тяжелое обострение заболевания, приводящее к острой дыхательной недостаточности, является основной причиной смерти больных ХОЗЛ [6].

В настоящее время оценка биологических маркеров стало новым инструментом ведения больных ХОЗЛ. Поиск биологических маркеров, которые могут оценить различные аспекты ХОЗЛ, такие как патогенез, тяжесть, прогноз болезни и ответ на терапию, были изучены во многих исследованиях [3], однако по мере накопления данных возникло много сложностей по их интерпретации, воспроизводимости и корреляции с другими параметрами ХОЗЛ [8]. В связи с этим, дальнейшее изучение профиля биомаркеров является необходимым и важным для верификации причин обострения ХОЗЛ.

Концепция системной воспалительной реакции, или системного воспаления, у больных ХОЗЛ относительно нова. Как подчеркивается в определении заболевания, ХОЗЛ характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей. На ранних стадиях заболевания воспалительный процесс, который чаще всего вызывается ингаляцией табачного дыма, может быть обратимым. Однако со временем воспаление дыхательных путей становится хроническим, персистирующим, даже после прекращения курения. Основная локализация воспаления при ХОЗЛ – малые дыхательные пути, но активное воспаление присутствует также и в крупных бронхах, и в легочной паренхиме, и в легочных сосудах [4]. При

ХОЗЛ частой находкой является повышение уровня маркеров воспаления в периферической крови (С-реактивный белок – СРБ, фибриноген, лейкоциты, провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухолей – ФНО- α). Точные механизмы системного воспаления при ХОЗЛ изучены недостаточно.

Целью исследования было изучение уровней биомаркеров системного воспаления (ИЛ-8 и ФНО- α) у больных ХОЗЛ взаимосвязи с частотой обострений и степенью ограничения скорости воздушного потока.

Объект и методы исследования. Используя международные классификационные подходы (GOLD, 2011-2013) [7] к формированию групп лечения пациентов с ХОЗЛ, осуществлена стратификация больных по степени ограничения скорости воздушного потока, частоте обострений заболевания (за последние 12 мес.); в исследовании задействовано 120 больных ХОЗЛ. В исследовании принимали участие 115 мужчин и 5 женщин (средний возраст $58,5 \pm 4,1$ лет). Все пациенты были активными курильщиками. Критериями исключения были бронхиальная астма, перенесенный инфаркт миокарда, АВ-блокада II-III степени, врожденные и приобретенные пороки сердца, острые нарушения мозгового кровообращения. Больные находились на стационарном лечении по поводу обострения ХОЗЛ в Харьковском городском пульмонологическом центре; ХОЗЛ II стадии была диагностирована у 34 больных (28,3%), III стадии – у 55 (45,8%), IV стадии – у 31 (25,8%), их диагностику и лечение выполнено в соответствии с действующими клиническими протоколами [1]. Для оценки функции внешнего дыхания анализировали динамику объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ. Измерения проводили на спирометре MS-22 (Microprocessor spirometer Controlled, Венгрия); определяли следующие скоростные показатели: ОФВ₁ – объем воздуха, выдыхаемый за первую секунду при максимально быстром выдохе; выражается в процентах от ФЖЕЛ. Рассчитывали специальный индекс, представляющий отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ ($FEV_1/FVC=Index\ Gaenslar!$); МОС₂₅ – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25,0% ФЖЕЛ, аналогично МОС₅₀ и МОС₇₅. Уровень ИЛ-8 и ФНО- α в сыворотке крови определяли методом

твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка проведена методами вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel», «Statistica» с помощью одностороннего критерия Стьюдента (t) [2], данные представлены в абсолютных и относительных величинах, для которых рассчитаны средние значения (M), средняя ошибка среднего значения ($\pm m$), отличия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их об-суждение. Анализ уровней ИЛ-8 в зависимости от степени ограничения воздушного потока у больных ХОЗЛ выявил, что достоверное ($p < 0,05$) увеличение содержания этого биомаркера системного воспаления имеет место при снижении ОФВ₁ менее 50,0%: так, если при ОФВ₁ бо-лее 50,0% уровень ИЛ-8 составлял $6,3 \pm 0,5$ пг/см³, то у пациентов со значениями ОФВ в пределах от 50,0% до 31,0% – $10,2 \pm 1,0$ пг/см³. Выявлено, также, что при снижении ОФВ₁ ниже 30,0% – сохраняется тенденция к сохранению высокого уровня ИЛ-8, по сравнению с аналогичным показателем при ОФВ₁ более 50,0% (соответственно $11,6 \pm 1,5$ пг/см³ и $6,3 \pm 0,5$ пг/см³, $p < 0,05$).

Анализ относительных показателей (табл. 1) ИЛ-8 во взаимосвязи со степенью ограничения воздушного потока выявил, что группа больных GOLD 3 (n=55) – неоднородна и, в более выраженном возрастанием уровня ИЛ-8 характеризуются больные с ОФВ₁ в пределах 50ч41%, чем больные со значениями ОФВ₁ в пределах 40ч31% (соответственно $12,9 \pm 2,1$ пг/см³ и $8,5 \pm 0,6$ пг/см³, $p < 0,05$). Аналогичной клинической гетерогенностью характеризуются и пациенты группы GOLD 3: среди больных со значениями ОФВ₁ 30ч21% уровень ИЛ-8 достоверно ниже, чем среди пациентов с уровнями ОФВ₁ менее 20,0% (соответственно $8,9 \pm 0,5$ пг/см³ и $14,8 \pm 4,8$ пг/см³, $p < 0,05$).

Из приведенного можно сделать вывод о клинической гетерогенности пациентов по уровню ИЛ-8,

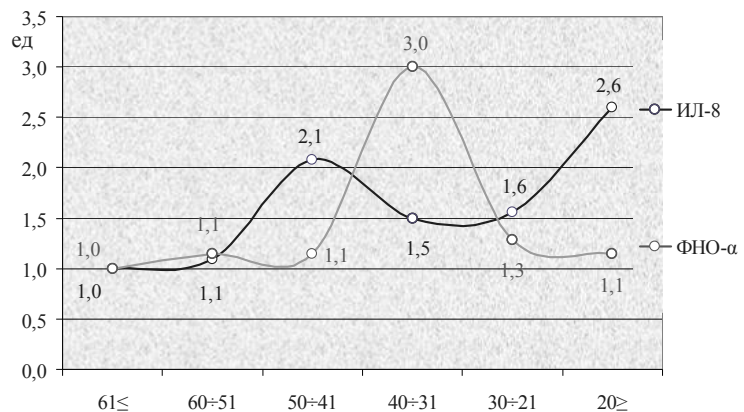


Рис. 1. Относительные уровни биомаркеров системного воспаления в зависимости от степени ограничения воздушного потока.

что проявлялось волнообразной зависимостью между ОФВ₁ и содержанием биомаркера системного воспаления. Как показано на рис. 1, уровень ИЛ-8 при нарастании ограничения воздушного потока (или снижении ОФВ₁) – постоянно увеличивался, при этом наиболее прогрессивно это происходило при ОФВ₁=50ч41% и при ОФВ₁=20,0% и менее. Это можно объяснить фазностью системного воспалительного процесса и развитием компенсаторных иммунорегуляторных реакций у пациентов с ХОЗЛ.

Анализ уровней ФНО-α в зависимости от степени ограничения воздушного потока у больных ХОЗЛ выявил, что достоверное ($p < 0,05$) волнообразное увеличение содержания этого биомаркера системного воспаления имеет место при снижении ОФВ менее 40,0%: так, если при ОФВ₁ бо-лее 40,0% уровень ФНО-α находится в пределах 0,07ч0,08 пг/см³, то у пациентов со значениями ОФВ₁ в пределах 40ч31% – $0,21 \pm 1$ пг/см³. Выявлено, также, что при снижении ОФВ₁ ниже 30,0% – уровень ФНО-α практически не отличается от референтных значений (рис. 1), но достоверно выше, чем у пациентов с умеренным ограничением скорости воздушного потока (соответственно $0,085 \pm 0,001$ пг/см³ и $0,075 \pm 0,001$ пг/см³, $p < 0,05$).

В табл. 2 представлены данные относительно уровней биомаркеров системного воспаления

Таблица 1

Уровни (пг/см³) биомаркеров системного воспаления в зависимости от степени ограничения воздушного потока у больных хронического обструктивного заболевания легких

Степень ХОБЛ	Степень ограничения воздушного потока, ОФВ ₁					
	GOLD 2 (n=34)		GOLD 3 (n=55)		GOLD 4 (n=31)	
	61≤	60ч51	50ч41	40ч31	30ч21	20≥
ИЛ-8	$5,7 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,8$	$12,9 \pm 2,1^{a,b}$	$8,5 \pm 0,6^{a,b}$	$8,9 \pm 0,5^b$	$14,8 \pm 4,8^{a,b}$
	$6,3 \pm 0,5$		$10,2 \pm 1,0^{a,b}$		$11,6 \pm 1,5^b$	
ФНО-α	$0,07 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,001$	$0,08 \pm 0,001$	$0,21 \pm 0,10^{a,b}$	$0,09 \pm 0,01^{a,b}$	$0,08 \pm 0,001$
	$0,075 \pm 0,001$		$0,16 \pm 0,051^{a,b}$		$0,085 \pm 0,001^{a,b}$	

Примечание: ^a – значимые различия показателя в сравнении с предыдущей группой пациентов, при $p < 0,05$; ^b – значимые различия показателя в сравнении с группой пациентов ОФВ₁ ≥ 60,0, при $p < 0,05$.

Таблиця 2

Уровни (пг/см³) биомаркеров системного воспаления в зависимости от частоты обострений и тяжести хронического обструктивного заболевания лёгких

Степень тяжести ХОЗЛ		Частота обострений (за последние 12 мес.)				
		0ч1	2	3	4≥	
ХОЗЛ II	абс., лиц	21	10	3	-	
	ИЛ-8	7,3±0,7	5,4±0,9 ^a	4,8±0,01	-	
	ФНО-α	0,07±0,01	0,08±0,01	0,07±0,01	-	
ХОЗЛ III	абс., лиц	-	10	31	14	
	ИЛ-8	-	8,3±0,5	9,8±1,5	12,7±1,8 ^a	
	ФНО-α	-	0,08±0,01	0,08±0,08	0,23±0,1	
ХОЗЛ IV	абс., лиц	-	-	16	15	
	ИЛ-8	-	-	12,8±3,7	10,4±1,0	
	ФНО-α	-	-	0,07±0,01	0,18±0,06	
Всего	абс., лиц	21	20	50	29	
	ИЛ-8		6,70±0,07	6,1±0,7	12,4±2,1 ^a	11,6±1,0
			7,32±0,69		11,6±1,0 ^a	
	ФНО-α		0,07±0,001	0,08±0,001	0,08±0,001	0,22±0,10
			0,07±0,001		0,19±0,06 ^a	

Примечание: ^a – достоверность различий при $p \leq 0,05$ между показателями в зависимости от частоты обострений ХОЗЛ.

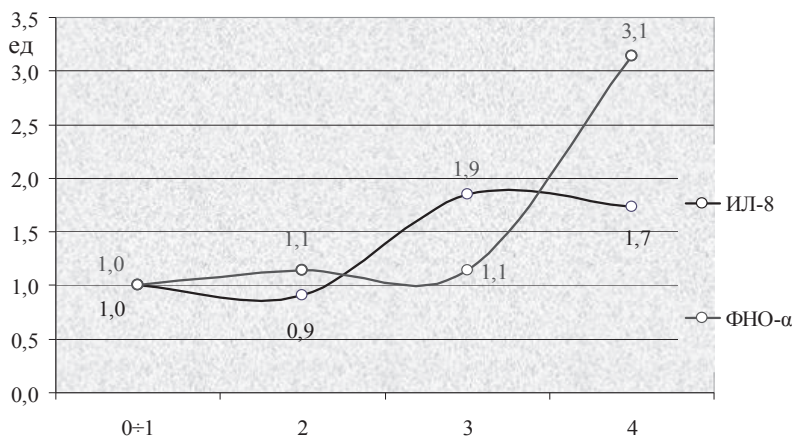


Рис. 2. Относительные уровни биомаркеров системного воспаления в зависимости от частоты обострений ХОЗЛ в течение последних 12 месяцев.

в зависимости от частоты обострений и тяжести ХОЗЛ: при ХОЗЛ-II уровень ИЛ-8 выявлен наиболее высоким у пациентов с минимальным количеством обострений (одно обострение – $7,3 \pm 0,7$ пг/см³, два и более – $5,4 \pm 0,9$ пг/см³, $p \leq 0,05$), тогда как уровень ФНО-α – стабильный. При ХОЗЛ-III: уровень ИЛ-8 – нарастал в зависимости от увеличения количества обострений и в группе пациентов с 4-я обострениями достиг $12,7 \pm 1,8$ пг/см³, достоверно ($p \leq 0,05$) отличаясь от аналогичного показателя у пациентов с 2-мя обострениями (составляет $8,3 \pm 0,5$ пг/см³). При ХОЗЛ-IV выявлены стабильно высокие уровни ИЛ-8 (при 3-х обострениях – $12,8 \pm 3,7$ пг/см³; при 4-х обострениях – $10,4 \pm 1,0$ пг/см³; $p > 0,05$). При этом, содержание ФНО-α достоверно ($p \leq 0,05$) различалось – возрастало с увеличением числа обострений ХОЗЛ (табл. 2).

Таким образом, в зависимости от тяжести и частоты обострений ХОЗЛ выявлены следующие закономерности изменения уровней биомаркеров системного воспаления: у пациентов с ХОЗЛ-II – снижение уровней ИЛ-8 при стабильных уровнях ФНО-α, у пациентов с ХОЗЛ-III – постепенное увеличение уровней ИЛ-8 и скачкообразное увеличение уровня ФНО-α при наличии 4-х обострений (рис. 2), у пациентов с ХОЗЛ-IV – стабильно высокие уровни ИЛ-8 при скачкообразном увеличении уровня ФНО-α при 4-х обострениях.

Выводы.

1. Характер и выраженность изменений уровней биомаркеров системного воспаления определяется тяжестью и частотой обострений ХОЗЛ.

2. Уровень ИЛ-8 при нарастании ограничения воздушного потока (снижении $ОФВ_1$) постоянно увеличивался, при этом наиболее прогрессивно это происходило при $ОФВ_1 = 50-41\%$ и при $ОФВ_1 = 20,0\%$ и менее. Это можно объяснить фазностью системного воспалительного процесса и развитием компенсаторных иммунорегуляторных реакций у пациентов с ХОЗЛ.

3. При снижении $ОФВ_1$ ниже $30,0\%$ – уровень ФНО-α практически не отличается от референтных значений, но достоверно выше, чем у пациентов с умеренным ограничением скорости воздушного потока ($p \leq 0,05$).

4. Выявленные закономерности свидетельствуют о дифференцированной информативности уровней изученных биомаркеров в зависимости от количества обострений ХОЗЛ. И, если при 1-2-х обострениях относительные показатели стабильны, то при 3-х обострениях ХОЗЛ имеет место двукратное превышение уровней ИЛ-8, а при 4-х обострениях – прогрессивный рост активности ФНО-α. Содержание ФНО-α достоверно ($p \leq 0,05$) различалось – возрастало с увеличением числа обострений ХОЗЛ.

Перспективы дальнейших исследований.

Направления дальнейших исследований по данной проблематике связаны с изучением взаимосвязи уровней отдельных биомаркеров системного воспаления с выраженностью одышки и показателями качества жизни пациентов с ХОЗЛ.

Литература

1. Приказ МЗ Украины от 19. 03. 2007 г. №128 «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Пульмонология».
2. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006. – 212 с.
3. Barnes P. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease / P. Barnes, B. Chowdhury, S. Kharitonov // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 6-14.
4. Dahl M. J. Nordestgaard: C – reactive protein as a predictor of prognosis in COPD / M. J. Dahl, P. Vestbo, S. E. Lange // Am. J. Resp. Crit. Care Med. -2007. – Vol. 175. – P. 250-255.
5. Donaldson G. C. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease / G. C. Donaldson, T. A. Seemungal, A. Bhowmik // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P. 847-852.
6. Foreman M. G. Clinical determinants of exacerbations in severe, early onset COPD / M. G. Foreman, D. L. DeMeo, C. P. Hersh // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 30(6). – P. 1124-1130.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 176(6). – P. 532–555.
8. Ilyin S. E. Biomarker discovery and validation: technologies and integrative approaches / S. E. Ilyin, S. M. Belkowski, C. R. Plata-Salamon // Trends Biotechnol. – 2004. – Vol. 22. – P. 411-416.
9. Patel I. S. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character and severity of COPD exacerbations / I. S. Patel, T. A. R. Seemungal, M. Wilks // Thorax. – 2002 – Vol. 178(8). – P. 332–227.
10. Sevenoaks M. J. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity – a common inflammatory phenotype? / M. J. Sevenoaks, R. A. Stockley // Respir. Res. – 2006. – Vol. 7. – P. 70.

УДК 616. 24-007. 272-036. 1-07: 616. 127]-085. 276+615. 23

БИОМАРКЕРИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРУВАННЯМ ЛЕГЕНІВ: ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З ЧАСТОТОЮ ЗАГОСТРЕНЬ ТА СТУПЕНЕМ ОБМЕЖЕННЯ ШВИДКОСТІ ПОВІТРЯНОГО ПОТОКУ

Бен Аммар Сауссен

Резюме. Виявлено, що характер та виразність змін рівнів біомаркерів системного запалення визначається тяжкістю та частотою загострень ХОЗЛ. Рівень інтерлейкіну-8, у разі збільшення обмеження швидкості повітряного потоку постійно збільшується, що пояснено фазністю запального процесу та розвитком компенсаторних імунорегуляторних реакцій. У разі зниження ОФВ₁ менше 30,0% – рівень ФНО- α практично не відрізнявся від референтних значень, однак достовірно був вищим, ніж у пацієнтів з помірним обмеженням швидкості повітряного потоку ($p \leq 0,05$). Виявлені закономірності свідчать на користь диференційованої інформативності рівнів досліджених біомаркерів залежно від частоти загострень ХОЗЛ.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легенів, біомаркери запалення.

УДК 616. 24-007. 272-036. 1-07: 616. 127]-085. 276+615. 23

БИОМАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЁГКИХ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С ЧАСТОТОЙ ОБОСТРЕНИЙ И СТЕПЕНЬЮ ОГРАНИЧЕНИЯ СКОРОСТИ ВОЗДУШНОГО ПОТОКА

Бен Аммар Сауссен

Резюме. Виявлено, что характер и выраженность изменений уровней биомаркеров системного воспаления определяется тяжестью и частотой обострений ХОЗЛ. Уровень ИЛ-8 при нарастании ограничения воздушного потока постоянно увеличивался, что объяснено фазностью воспалительного процесса и развитием компенсаторных иммунорегуляторных реакций. При снижении ОФВ₁ ниже 30,0% – уровень ФНО- α практически не отличается от референтных значений, но достоверно выше, чем у пациентов с умеренным ограничением скорости воздушного потока ($p \leq 0,05$). Виявленые закономірности свидетельствуют о дифференцированной информативности уровней изученных биомаркеров в зависимости от количества обострений ХОЗЛ.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание лёгких, биомаркеры воспаления.

UDC 616. 24-007. 272-036. 1-07: 616. 127]-085. 276+615. 23

Systemic Inflammation Biomarkers of Patients with Chronic Obstructive Lung Disease: Correlation with Exacerbations Rate and Degree of Air-Flow Rate Limitation

Ben Ammar Saussen

Abstract. *The purpose of the research was to study the levels of IL-8 and FNO- α systemic inflammation biomarkers of patients with Chronic Obstructive Lung Disease (COLD) in correlation with exacerbations rate and degree of air-flow rate limitation.*

Materials and methods of research. 120 patients with COLD were involved in the research. 115 men and 5 women (average age is $58,5 \pm 4,1$ years old) took part in the research. All patients were active smokers. Exception criteria were bronchial asthma, old myocardial infarction, II-III degree AV-block, congenital heart disease and acquired valvular disease, acute strokes.

Results of the research and their discussion. The analysis of IL-8 levels depending on the degree of air-flow rate limitation of patients with COLD showed a reliable ($p \leq 0,05$) increase of content of this systemic inflammation biomarker under the decrease of forced expiratory volume (FEV_1) at less than 50,0%: so, when the FEV_1 was more than 50,0%, then the IL-8 level constituted $6,3 \pm 0,5 \text{ pg/ cm}^3$, whereas the patients with FEV_1 from 50,0% to 31,0% had the IL-8 level of $10,2 \pm 1,0 \text{ pg/ cm}^3$. It has been also detected that under the decrease of FEV_1 lower than 30,0% the tendency of retention of high level of IL-8 was preserved, comparing to the similar index under the FEV_1 of more than 50,0% ($11,6 \pm 1,5 \text{ pg/ cm}^3$ and $6,3 \pm 0,5 \text{ pg/ cm}^3$, $p \leq 0,05$, respectively).

The indices, mentioned above, show clinical heterogeneity of patients according to the IL-8 level, which was evident by the waving relationship between the FEV_1 and content of systemic inflammation biomarker. The IL-8 level was constantly decreasing under the growth of air-flow limitation (or decrease of FEV_1), and at the same time the progress was more evident under the

$FEV_1 = 50 \pm 41\%$ and under the $FEV_1 = 20,0\%$ and less. It can be explained by the staging of systemic inflammation and the development of compensatory immunoregulatory reactions of patients with COLD.

Thus, depending on severity and rate of COLD exacerbations the following principles of systemic inflammation biomarkers' levels change were identified: a decrease of the IL-8 levels under the sustained levels of FNO- α have been observed in patients with COLD; gradual increase of the IL-8 levels and spasmodic increase of FNO- α levels under occurrence of 4 exacerbations have been observed in patients with COLD of the III degree; high-repeatability of IL-8 levels under the spasmodic increase of FNO- α levels under occurrence of 4 exacerbations have been observed in patients with COLD of the IV degree.

Conclusion. The pattern and evidence of systemic inflammation biomarkers' levels change is determined by the severity and rate of COLD exacerbations. The IL-8 level was constantly decreasing under the growth of air-flow limitation (decrease of FEV_1), and at the same time the progress was more evident under the $FEV_1 = 50 \pm 41\%$ and under the $FEV_1 = 20,0\%$ and less. It can be explained by the staging of systemic inflammation and the development of compensatory immunoregulatory reactions of patients with COLD.

Under the FEV_1 decrease lower than 30,0%, a FNO- α level practically doesn't differ from reference values, but reliably higher than in patients with moderate of air-flow rate limitation ($p \leq 0,05$).

Ascertained principles indicate about differentiated informativeness of investigated biomarkers' levels depending on number of COLD exacerbations. And, if under one or two exacerbations, the relative indices are sustained, then under three COLD exacerbations a double exceeding of IL-8 levels is observed and under four exacerbations a progressive increase of FNO- α activity is evident. The content of FNO- α was reliably ($p \leq 0,05$) evident, i. e., was increasing with the increase of number of COLD exacerbations.

Further researchers on this problem are connected with the study of correlation of individual biomarkers' levels of systemic inflammation with intensity of dyspnea and rates of life quality of patients with COLD.

Key words: Chronic Obstructive Lung Disease, inflammation biomarkers.

Рецензент – проф. Потяженко М. М.

Стаття надійшла 12. 11. 2013 р.