

**БИОМАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
ОБСТРУКТИВНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ЛЁГКИХ:
ВЗАИМОСВЯЗЬ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ОДЫШКИ
И КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ****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.

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

В настоящее время оценка биомаркеров стало новым инструментом ведения больных ХОЗЛ [3], однако по мере накопления данных возникло много сложностей по их интерпретации, воспроизводимости и корреляции с клиническими параметрами течения ХОЗЛ [8]. Концепция системного воспаления у больных ХОЗЛ относительно нова; как подчеркивается в определении, 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 [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 опухоли – 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 во взаимосвязи с выраженностью одышки и показателями воздействия заболевания на качество жизни *пациентов*.

Объект и методы исследования. Используя международные классификационные подходы (GOLD, 2011-2013) [7] к формированию групп лечения пациентов, осуществлена стратификация больных по степени ограничения скорости воздушного потока, степени выраженности одышки и влияния ХОЗЛ на показатели качества жизни пациентов; 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 (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 ($FEV_1/FVC = \text{Index Gaenslar!}$); 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

Уровень (пг/см³) биомаркеров системного воспаления в зависимости от выраженности одышки (по шкале mMRC) у больных с хроническим обструктивным заболеванием лёгких

Степень тяжести ХОЗЛ		Степень выраженности одышки			
		0ч1	2	3	4
ХОЗЛ II	абс., лиц	13	17	4	-
	ИЛ-8	5,3±0,8	5,3±0,6	8,7±1,7 ^a	-
	ФНО-α	0,08±0,01	0,08±0,01	0,06±0,02	-
ХОЗЛ III	абс., лиц	26	13	12	4
	ИЛ-8	10,2±1,7	10,6±1,7	10,0±1,9	9,00±1,4
	ФНО-α	0,08±0,01	0,25±0,1 ^a	0,08±0,01	0,08±0,01
ХОЗЛ IV	абс., лиц	-	2	13	16
	ИЛ-8	-	5,1±0,01	15,7±3,8 ^a	10,4±1,2
	ФНО-α	-	0,08±0,01	0,08±0,01	0,09±0,01
Всего	абс., лиц	39	32	29	20
	ИЛ-8	8,1±1,1	7,3±0,9	11,4±1,6 ^a	10,4±1,1
			9,9±0,7		
	ФНО-α	0,08±0,01	0,14±0,03 ^a	0,07±0,01	0,09±0,01
			0,1±0,04		

Примечание: ^a – достоверность различий при p≤0,05 между показателями в зависимости от выраженности одышки

относительных величинах, для которых рассчитаны средние значения (M), средняя ошибка среднего значения (±m), отличия считали достоверными при p<0,05.

Результаты исследований и их обсуждение. Анализ уровней ИЛ-8 в зависимости от выраженности одышки у больных ХОЗЛ не выявил достоверного (p≤0,05) увеличение содержания этого биомаркера системного воспаления при увеличении выраженности одышки: при I-й степени одышки уровень ИЛ-8 составлял 8,1±1,1 пг/см³, при 2-й

– 7,3±0,9 пг/см³, при 3-й – 11,4±1,6 пг/см³ (p>0,05). В тоже время, уровень содержания в крови ФНО-α достоверно увеличивался уже при 2-й степени выраженности одышки (составил 0,14±0,03 пг/см³) и был нестабильным: уменьшался до 0,07±0,01 пг/см³ – при 3-й степени и вновь возрастал при 4-й степени выраженности одышки до 10,4±1,1 пг/см³. Выявлено, также, что при ХОЗЛ II уровни биомаркеров достоверно не отличались и не взаимосвязаны со степенью выраженности одышки, тогда как при ХОЗЛ III достоверно (по сравнению с больными, имеющими 1-ю степень выраженности одышки) увеличивался уровень содержания ФНО-α (до 0,25±0,1 пг/см³, p≤0,05). В тоже время, у пациентов с ХОЗЛ IV при наличии 3-4 степени выраженности одышки, выявлено достоверное увеличение уровня содержания в крови ИЛ-8 (до 15,7±3,8 пг/см³) при неизменённом уровне в крови ФНО-α (**табл. 1**).

Анализ относительных показателей (**рис. 1**) ИЛ-8 и ФНО-α во взаимосвязи со степенью одышки выявил, что при 2-й степени выраженности одышки более информативным является увеличение (в 1,5 раза) содержания ФНО-α, а при 3-й – увеличение (в 1,4 раза) уровня содержания в крови ИЛ-8. Таким образом, взаимосвязь между степенью выраженности одышки и уровнем биомаркеров системного воспаления характеризуется волнообразным характером уровня содержания биомаркеров системного воспаления и, по видимому, свидетельствует об их различной патогенетической значимости на этапах развития ХОЗЛ. Из приведенного следует, что при ХОЗЛ III неблагоприятным биомаркером одышки является (троекратное) возрастание уровня ФНО-α, тогда как при ХОЗЛ IV – неблагоприятным биомаркером одышки является возрастание (троекратное) уровня ИЛ-8 в крови.

Анализ уровней ИЛ-8 в зависимости от степени воздействия ХОЗЛ на качество жизни выявил достоверное (p≤0,05) увеличение содержания этого биомаркера системного воспаления при снижении качества жизни (в бальной системе – более 20 б.) лишь у пациентов с ХОЗЛ III и ХОЗЛ IV. Так при ХОЗЛ III это проявлялось увеличением содержания ФНО-α до 0,25±0,1 пг/см³, а при ХОЗЛ IV – содержания ИЛ-8 до 16,1±5,4 пг/см³.

Выявлено, в целом, что нарастание влияния ХОЗЛ на качество жизни пациентов характеризуется устойчивой тенденцией увеличения содержания в крови ИЛ-8, при относительно стабильном уровне ФНО-α (**табл. 2**)

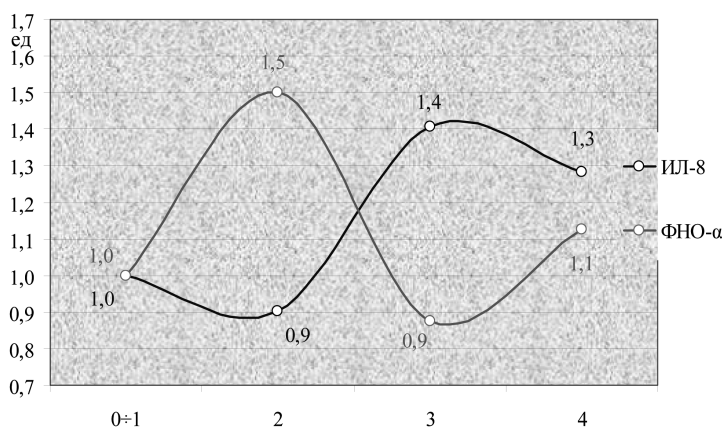


Рис. 1. Относительные уровни биомаркеров системного воспаления в зависимости от выраженности одышки (по шкале mMRC) у больных с хроническим обструктивным заболеванием лёгких.

Таблиця 2

Уровень (пг/см³) биомаркеров системного воспаления в зависимости от воздействия заболевания на качество жизни (по шкале САТ⁴) и степени хронического обструктивного заболевания лёгких

Степень тяжести ХОЗЛ		Оценка воздействия заболевания на качество жизни пациента			
		0ч10 б.	11ч20 б.	21ч30 б.	31ч40 б.
ХОЗЛ II	абс., лиц	13	21	-	-
	ИЛ-8	5,3±0,8	6,7±0,7	-	-
	ФНО-α	0,08±0,01	0,07±0,01	-	-
ХОЗЛ III	абс., лиц	26	18	11	-
	ИЛ-8	10,2±1,7	12,3±1,8	7,7±0,3	-
	ФНО-α	0,08±0,01	0,08±0,01	0,25±0,1 ^a	-
ХОЗЛ IV	абс., лиц	-	3	22	6
	ИЛ-8	-	7,6±0,02	9,9±1,1	16,1±5,4 ^a
	ФНО-α	-	0,08±0,01	0,09±0,01	0,08±0,001
Всего	n	39	42	33	6
	ИЛ-8	8,1±1,1	8,6±0,9	9,2±0,8	16,1±5,4 ^a
				9,8±0,8	
	ФНО-α	0,08±0,001	0,07±0,01	0,10±0,01 ^a	0,08±0,01
			0,10±0,04		

Примечание: ^a – достоверность различий при p≤0,05 между показателями в зависимости от оценки воздействия ХОЗЛ на показатели качества жизни.

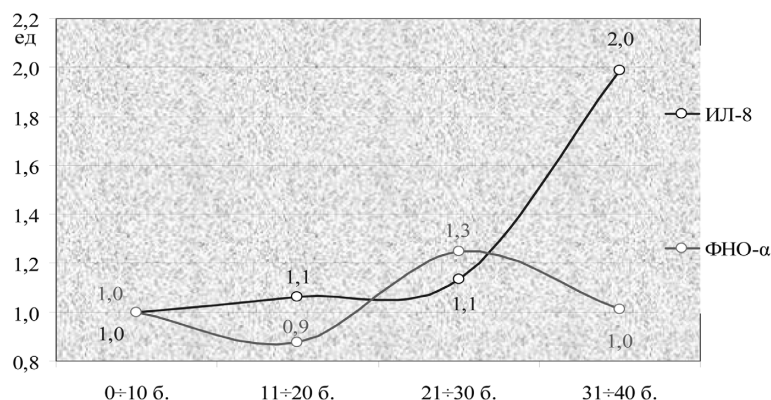


Рис. 2. Относительные уровни биомаркеров системного воспаления в зависимости от воздействия заболевания на качество жизни (по шкале САТ⁴) у больных с хроническим обструктивным заболеванием лёгких.

Таблиця 3

Уровень биомаркеров системного воспаления в зависимости от группы дифференцированной терапии (по GOLD, 2011)

биомаркеры системного воспаления	Терапевтические группы пациентов		
	клиническая группа «В» n = 22	клиническая группа «С» n = 38	клиническая группа «D» n = 60
ИЛ-8, (пг/см ³); N = 0ч10 пг/мл	6,7±0,7	8,2±1,2	11,1±1,0 ^a
α-ФНО, (пг/см ³); N = 0ч6 пг/мл	0,07±0,001	0,08±0,001	0,16±0,05 ^{a,в}

Примечание: ^a – значимые различия показателя в сравнении с предыдущей группой пациентов, при p≤0,05.

Анализ относительных показателей (рис. 2) ИЛ-8 и ФНО-α во взаимосвязи с показателями воздействия ХОЗЛ на качество жизни пациентов выявил, что лишь при значительном (более 30 б.) влиянии имеются достоверные изменения уровней биомаркеров системного воспаления: увеличение содержания ИЛ-8 (практически в два раза) и «нормализация» повышенного уровня содержания в крови ФНО-α.

Таким образом, взаимосвязь между воздействием ХОЗЛ на показатели качества жизни пациентов и уровнем биомаркеров системного воспаления проявляется лишь при ХОЗЛ IV; возрастанием уровня ИЛ-8 на фоне возрастания влияния болезни на повседневную жизнедеятельность пациентов.

Анализ уровней биомаркеров системного воспаления в зависимости от группы дифференцированной терапии (по GOLD, 2011) **ВЫЯВИЛ, ЧТО КЛИНИЧЕСКИЕ ГРУППЫ «В» и «С»** достаточно однородны и не отличаются между собой, как по уровню ИЛ-8, так и по уровню ФНО-α, тогда как пациенты клинической группы «D» характеризуются повышенным содержанием ИЛ-8 (в 1,2-1,4 раза) и ФНО-α (1,8-2,1 раза), что определяет особенности тактики комплексного их лечения (табл. 3).

Выводы.

1. Характер и выраженность изменений уровней биомаркеров системного воспаления определяется взаимосвязано со степенью выраженности одышки и показателями влияния ХОЗЛ на качество жизни пациентов.

2. Анализ относительных показателей (рис. 1) ИЛ-8 и ФНО-α во взаимосвязи со степенью одышки выявил, что при 2-й степени выраженности одышки более информативным является увеличение (в 1,5 раза) содержания ФНО-α, а при 3-й – увеличение (в 1,4 раза) уровня содержания в крови ИЛ-8. Взаимосвязь между степенью выраженности одышки и уровнем биомаркеров системного воспаления характеризуется волнообразным характером уровня содержания биомаркеров системного воспаления и, по видимому, свидетельствует об их различной патогенетической значимости на этапах развития ХОЗЛ.

3. Выявлено, в целом, что нарастание влияния ХОЗЛ на качество жизни пациентов характеризуется устойчивой тенденцией увеличения содержания в

крови ИЛ-8, при относительно стабильном уровне ФНО- α .

4. Выявленные закономерности свидетельствуют о дифференцированной информативности уровней изученных биомаркеров в зависимости от степени выраженности симптомов одышки и показателей влияния ХОЗЛ на качество жизни пациентов.

Перспективы дальнейших исследований.

Направления дальнейших исследований по данной проблематике связаны с изучением взаимосвязи уровней натрийуретического пептида 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. Respir. 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 СИСТЕМОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНІВ: ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗІ СТУПЕНЕМ ЯДУХИ ТА ЯКІСТЮ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ

Бен Аммар Сауссен

Резюме. Виявлено, що характер та виразність змін рівнів біомаркерів системного запалення взаємопов'язано зі ступенем виразності ядухи та показниками впливу ХОЗЛ на якість життя пацієнтів. Аналіз відносних показників вмісту ИЛ-8 и ФНП- α у взаємозв'язку зі ступенем ядухи виявив, що при 2-му ступені виразності ядухи більш інформативним є збільшення (в 1,5 рази) вмісту у крові ФНП- α , а при 3-й – збільшення (в 1,4 рази) рівня вмісту у крові ИЛ-8. Виявлено, що наростання впливу ХОЗЛ на якість життя пацієнтів характеризується стійкою тенденцією зростання вмісту в крові пацієнтів ИЛ-8, при відносно стабільному рівні вмісту у крові ФНП- α .

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легенів, біомаркери запалення.

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

БИОМАРКЕРЫ СИСТЕМОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ С ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ЛЁГКИХ: ВЗАИМОСВЯЗЬ СО СТЕПЕНЬЮ ОДЫШКИ И КАЧЕСТВОМ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Бен Аммар Сауссен

Резюме. Виявлено, що характер и вираженність изменений уровней биомаркеров системного воспаления определяется взаимосвязано со степенью выраженности одышки и показателями влияния ХОЗЛ на качество жизни пациентов. Анализ относительных показателей ИЛ-8 и ФНО- α во взаимосвязи со степенью одышки выявил, что при 2-й степени выраженности одышки более информативным является увеличение (в 1,5 раза) содержания ФНО- α , а при 3-й – увеличение (в 1,4 раза) уровня содержания в крови ИЛ-8. Виявлено, что нарастание влияния ХОЗЛ на качество жизни пациентов характеризуется устойчивой тенденцией увеличения содержания в крови ИЛ-8, при относительно стабильном уровне ФНО- α .

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 in Chronic Obstructive Lung Disease: Correlation with Dyspnea Type and Quality of Life of Patients

Ben Ammar Saussen

Abstract. The purpose of the research was to study the values of systemic inflammation biomarkers (IL-8 and FNO- α) in patients with Chronic Obstructive Lung Disease (COLD) in correlation with dyspnea evidence and indices of disease effect onto the patients' quality of life.

Materials and methods of research. All patients were stratified according to the degree of air-flow rate limitation, type of dyspnea evidence and COLD effect onto the indices of patients' quality of life in compliance with International classification technique (GOLD, 2011-2013) as for the formation of patients groups for treatment; 120 patients with COLD were involved into the research.

Results of the research and their discussion. The analysis of IL-8 values depending on the dyspnea evidence in patients with COLD didn't show a significant ($p \leq 0,05$) increase of value of this systemic inflammation biomarker under the increase of dyspnea evidence: in the Type I dyspnea evidence the IL-8 value was $8,1 \pm 1,1$ pg/cm³, in the Type II dyspnea evidence it was $7,3 \pm 0,9$ pg/cm³, and in the Type III dyspnea evidence it was $11,4 \pm 1,6$ pg/cm³ ($p > 0,05$). At the same time the blood FNO- α value was significantly increased in the Type II dyspnea evidence ($0,14 \pm 0,03$ pg/cm³) and was unstable, i. e., was decreasing up to $0,07 \pm 0,01$ pg/cm³ in the Type III dyspnea evidence and increasing once again in the Type IV dyspnea evidence up to $10,4 \pm 1,1$ pg/cm³. In patients with the Class IV COLD the reliable increase of blood IL-8 value (up to $15,7 \pm 3,8$ pg/cm³) was observed under the evident Type III-IV dyspnea evidence, while the blood FNO- α value remained invariable.

The analysis of relative IL-8 and FNO- α indices in correlation with the type of dyspnea evidence showed that more informative indices were the increase (1,5 times) of blood FNO- α value in the Type II dyspnea evidence and the increase (1,4 times) of blood IL-8 value in the Type III dyspnea evidence. Consequently, in the Class III COLD the unfavorable dyspnea biomarker is the triple increase of blood FNO- α value, while in the Class IV COLD the unfavorable dyspnea biomarker is the triple increase of blood IL-8 value.

The analysis of IL-8 values in correlation with the degree of COLD effect onto the quality of life showed the significant ($p \leq 0,05$) increase of value of this systemic inflammation biomarker under the decrease of life quality (in the score system – more than 20 points) only in patients with Class III and Class IV COLD. So, in the Class III COLD this was evident under the increased blood FNO- α value up to $0,25 \pm 0,1$ pg/cm³, and in the Class IV COLD this was evident under the increased blood IL-8 value up to $16,1 \pm 5,4$ pg/cm³.

The analysis of relative IL-8 and FNO- α indices in correlation with indices of COLD effect onto patients' quality of life showed that the significant changes of systemic inflammation biomarker values are observed only under the minor (more than 30 points) effect: the increase of blood IL-8 value (practically two times) and "normalization" of increased blood FNO- α value.

The analysis of systemic inflammation biomarkers values depending on the group of differential therapy (in compliance with GOLD, 2011) *SHOWED THAT THE* "B" and "C" clinical groups were rather homogeneous *and similar both in IL-8 value and FNO- α value*, whilst the patients from the "D" clinical group were characterized by the increased IL-8 (1,2-1,4 times) and FNO- α (1,8-2,1 times) values, designating the peculiarities of mode of their complex therapy.

CONCLUSION. The pattern and evidence of change of systemic inflammation biomarkers values is determined in correlation with the type of dyspnea evidence and indices of COLD effect onto the patients' quality of life. The analysis of relative IL-8 and FNO- α indices in correlation with type of dyspnea evidence showed that more informative indices were the increase (1,5 times) of blood FNO- α value in the Type II dyspnea evidence and the increase (1,4 times) of blood IL-8 value in the Type III dyspnea evidence. The correlation between the type of dyspnea evidence and systemic inflammation biomarkers value is characterized by the oscillating mode of systemic inflammation biomarkers value and, obviously, indicates about its different pathogenetic significance at the stages of COLD development.

It has been detected in general that the growth of COLD effect onto patients' quality of life is characterized by the persistent trend of increase of blood IL-8 value under the relative stable blood FNO- α value.

The detected regular occurrences indicate about differentiated informativeness of values of examined biomarkers depending on the type of symptoms of dyspnea evidence and indices of COLD effect onto the patients' quality of life.

Key words: Chronic Obstructive Lung Disease, inflammation biomarkers.

Рецензент – проф. Потяженко М. М.

Стаття надійшла 18. 12. 2013 р.