

Цитокиновый профиль сыворотки крови при хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии в стабильной фазе болезни и его ассоциация с другими маркерами воспалительного процесса

Т.В.Блинова, Л.А.Страхова, Н.А.Лавренюк, И.А.Умнягина

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора: 603950, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20

Резюме

В настоящее время в большинстве исследований изучаются различные маркеры воспаления в период обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), при этом менее изученной остается роль интерлейкинов (IL) при ХОБЛ профессиональной этиологии (ПЭ). Однако показатели цитокинов и других маркеров воспаления в периоде стабильной фазы болезни изучены недостаточно. Целью данного исследования явилась оценка показателей цитокинового профиля сыворотки крови больных ХОБЛ ПЭ длительного течения в стабильной фазе, вызванной воздействием кремнесодержащей пыли, и установление связи цитокинов с некоторыми маркерами воспалительного процесса. *Материалы и методы.* Обследованы больные ХОБЛ ПЭ ($n = 234$) длительного течения в стабильной фазе болезни. Для оценки выраженности воспалительного процесса методом иммуноферментного анализа (ИФА) определен уровень IL-1 β , -4, -6, -8, фактора некроза опухоли- α в сыворотке крови. Уровень цитокинов был сопоставлен с показателями маркеров воспаления – С-реактивного белка (СРБ), ферритина, скорости оседания эритроцитов, уровней лейкоцитов, метаболитов оксида азота, фракции иммуноглобулинов (Ig) G, A, M. Для оценки степени репарации повреждений эпителия легочных дыхательных путей методом ИФА определено содержание в сыворотке крови белка *club cell protein*, синтезируемого секреторными клетками бронхиол (клубными клетками). *Результаты.* У большей части больных ХОБЛ ПЭ длительного течения в периоде стабильной фазы уровень цитокинов и других маркеров воспаления не отличался от такового в контрольной группе. *Заключение.* Показано, что респираторное воспаление в периоде стабильной фазы болезни выражено слабо и мало зависит от степени обструктивных нарушений. У 50 % обследованных выявлен повышенный уровень СРБ (5,0–10,0 мг / л), что свидетельствовало о наличии системного воспаления при ХОБЛ ПЭ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких профессиональной этиологии, стабильная фаза, цитокиновый профиль.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-566-573

Serum cytokine profile in stable patients with work-related chronic obstructive pulmonary disease and relationship to other inflammatory markers

T.V.Blinova, L.A.Strakhova, N.A.Lavrenyuk, I.A.Umnyagina

Federal Research Institute of Hygiene and Occupational Disease, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance: 20, Semashko str., Nizhniy Novgorod, 603950, Russia

Summary

The aim of this study was to investigate serum cytokine profile in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) caused by silicon-containing dust exposure and to evaluate relationships between cytokines and some inflammatory biomarkers. *Methods.* Patients ($n = 234$) with stable work-related COPD were involved. To assess inflammation severity, we measured interleukins IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, tumor necrosis factor α (TNF- α) in blood serum using immunoassay. Cytokine level was compared with inflammatory marker levels, such as C-reactive protein (CRP), ferritin, erythrocyte sedimentation rate (ESR), blood leukocyte number, nitric oxide metabolites, immunoglobulins (IgG, IgA, IgM). Reparation of damaged airway epithelium was assessed by serum concentration of Clara cell protein (CC16) using immunoassay. *Results.* There was no difference between cytokine and inflammatory marker levels in most patients with stable work-related COPD and control subjects. This means that inflammation in the airways was mild and only slightly depended on degree of bronchial obstruction. Systemic inflammation in COPD was confirmed by elevated CRP level (5.0 – 10.0 mg/L) found in a half of patients with work-related COPD.

Key words: work-related chronic obstructive pulmonary disease, cytokines, inflammatory biomarkers.

Несмотря на многочисленные исследования патогенетических механизмов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), результаты которых отражены в статьях и глобальных стратегиях, некоторые моменты патогенеза этого заболевания продолжают оставаться неясными, в частности дискутируются вопросы хронизации воспалительного процесса и необратимости его характера в легких при данной патологии, а также положения о наличии системного воспаления при ХОБЛ и его связи с бронхиальным

воспалением [1–3]. Характер воспалительного процесса при ХОБЛ профессиональной этиологии (ПЭ), его зависимость от физико-химических свойств промышленных аэрозолей, их размеров, характера действия и степень влияния на организм работника изучены недостаточно. Воспалительный процесс при ХОБЛ, вызванной воздействием кремнеземной пыли, обладающей токсическим и фиброгенным действием, уже на начальных стадиях характеризуется аномальным воспалительным ответом и паренхи-

мальной деструкцией [4]. ХОБЛ ПЭ продолжает прогрессировать на протяжении многих лет после прекращения контакта с данным веществом. При этом характер течения заболевания не является однотипным — в одних случаях отмечаются редкие обострения и более длительный период ремиссии, в других — обострения более частые, период стабильной фазы короткий. Такое течение ХОБЛ отмечено в работе [5]. Однако во всех случаях заболевание неуклонно развивается, приводя к различным осложнениям, нередко — к летальному исходу. Стабильная фаза ХОБЛ ПЭ, в которой больной пребывает достаточно длительный период своей жизни, требует особого внимания и тщательного анализа.

Известно, что в развитии воспалительного процесса в легких задействованы многочисленные факторы, среди которых немаловажная роль принадлежит провоспалительным и противовоспалительным цитокинам, в частности интерлейкинам (IL) — биологически активным веществам, принимающим участие во многих процессах организма. Их основная роль заключается в дифференцировке и пролиферации иммунокомпетентных клеток. Являясь сигнальными молекулами, они осуществляют связь иммунной системы с другими системами организма [6]. Роль IL в патогенезе, оценке тяжести и прогнозе ХОБЛ изучена недостаточно и обсуждается многими авторами, как и вопрос информативности цитокинового профиля сыворотки крови у больных ХОБЛ. Повышение в сыворотке крови уровня IL-1 β , -4, -6, -8, -17a, -18, -27, -33, как правило, наблюдается у больных ХОБЛ с частыми обострениями, причем наибольших значений IL достигают в стадии обострения, вызванном бактериальной или вирусной инфекциями [7, 8]. Существует мнение, что содержание IL-6 и IL-8 в сыворотке крови при ХОБЛ зависит от индекса массы тела (ИМТ) больного, числа обострений заболевания в год, уровня α_1 -антитрипсина, гормонов и даже психоэмоционального состояния [9], т. е., по мнению многих исследователей, IL причастны к развитию хронического воспаления при ХОБЛ и являются биомаркерами обострения при данной патологии. При этом роль каждого из IL может быть различной. По данным ряда исследователей, в процессе воспаления большую роль играет IL-33 по сравнению с IL-6 и IL-8 [10]; IL-4, напротив, могут понижать активность макрофагов и тем самым проявлять противовоспалительный эффект. При определенных условиях ингибирующей воспалению активностью может обладать и IL-6 [11].

Исследования многочисленных авторов в большей мере касаются роли цитокинов в периоде обострения ХОБЛ. Данные показатели рассматриваются как критерии степени выраженности воспалительного процесса и прогноза заболевания. Менее изучена роль IL при ХОБЛ ПЭ, вызванной воздействием неблагоприятных промышленных физических и химических факторов, в частности кремнеземной пыли. Также недостаточно данных о поведении цитокинов и других маркеров воспаления в периоде стабильной фазы болезни.

Целью работы явилась оценка показателей цитокинового профиля сыворотки крови больных ХОБЛ ПЭ длительного течения в стабильной фазе болезни, вызванной воздействием кремнеземной пыли, и установление связи цитокинов с некоторыми маркерами воспалительного процесса.

Материалы и методы

На базе ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора обследованы больные ХОБЛ ПЭ ($n = 234$: 105 женщин, 129 мужчин; возраст — $60,8 \pm 6,1$ года; длительность заболевания — $15,5 \pm 5,1$ года) длительного течения в стабильной фазе. Все обследованные в прошлом работали на металлургическом и машиностроительном производстве, имели большой стаж работы (от 15 до 40 лет), длительный (от 7 до 15 лет) контакт с кремнеземной пылью в высоких концентрациях. Функция внешнего дыхания изучалась при помощи спирометра Spirolab IIIIS / N3-2129 (MIR, Италия) с оценкой следующих параметров: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, %_{долж.}), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁, %_{долж.}) и их расчетное соотношение (ОФВ₁ / ФЖЕЛ, %). Диагноз ХОБЛ ПЭ выставлялся на основании общепринятых критериев (GOLD, 2014). Фенотипы заболевания были выделены в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества (РРО) [5]. Преобладал смешанный (эмфизематозный + бронхитический) фенотип заболевания. У 26,7 % был выявлен фенотип ХОБЛ + БА. Подробный анализ коморбидности не проводился. У 80,0 % пациентов выявлены сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Диагноз БА был поставлен на основании рекомендаций GINA (2014) и РРО [12, 13]. Все пациенты по показаниям получали стандартное лечение — ингаляционно-бронхолитические препараты и глюкокортикостероиды, дополнительно — N-ацетилцистеин.

У всех больных оценивался ИМТ по Кетле [14]. Оценка степени тяжести обструктивных нарушений основывалась на критериях, рекомендованных РРО по использованию спирометрии [15]. Больные были распределены на 5 групп по степени тяжести обструктивных нарушений (табл. 1).

Таблица 1
Распределение больных ХОБЛ ПЭ по степени тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции ($n = 234$)

Table 1
Distribution of patients with work-related COPD ($n = 234$) according to bronchial obstruction severity

Степень тяжести ХОБЛ ПЭ	Показатель ОФВ ₁ , % _{долж.}	Частота выявления степени тяжести обструктивных нарушений, n (%)
Легкая	> 70	53 (22,6)
Умеренная	60–69	48 (20,5)
Среднетяжелая	50–59	41 (17,5)
Тяжелая	35–49	72 (30,8)
Крайне тяжелая	< 35	20 (8,6)

Группу контроля составили условно здоровые лица ($n = 80$: 35 женщин, 45 мужчин; возраст – $43,8 \pm 8,5$ года), проходившие профилактические осмотры в поликлиническом отделении. Критериями исключения из группы контроля явились патология органов дыхания различного генеза, острые воспаления любой этиологии, а также наличие контакта с промышленной пылью.

Для оценки выраженности воспалительного процесса определялся цитокиновый профиль (IL-1 β , -4, -6, -8, фактор некроза опухоли- α – TNF- α) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов реагентов фирмы «Вектор-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Уровень цитокинов сопоставлялся с маркерами воспаления: С-реактивным белком (СРБ), ферритином, скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), уровнем лейкоцитов, метаболитами оксида азота, фракциями иммуноглобулинов (Ig) G, -A, -M. СРБ определяли высокочувствительным методом ИФА с пределом обнаружения 0,05 мг / л («Вектор-Бест», Россия). Уровень лейкоцитов в крови определялся с помощью геманализатора *Hemalux 19* (*Mindray*, Китай); уровень СОЭ – микрометодом Панченкова [16]. Определение в сыворотке крови уровня суммарных метаболитов оксида азота проводилось с помощью набора реагентов *Total Nitric Oxide and Nitrate / Nitrite* (*Research & Diagnostic Systems, Inc.*, США). У всех обследованных в сыворотке крови определялся уровень IgA, -G, -M. Уровни IgA, -M, -G и ферритина определялись методом ИФА с помощью наборов реагентов фирмы «Вектор-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Для оценки степени репарации повреждений эпителия легочных дыхательных путей определялось содержание белка *CCP* в сыворотке крови методом ИФА с помощью реактивов фирмы *BioVender* (США).

Все численные данные представлены как $M \pm \delta$ (среднее \pm стандартное отклонение). Для подтверждения нормальности распределения использовались

параметрические критерии. Для анализа признаков, распределение которых было отличным от нормального, использовались непараметрические критерии. Достоверность различий количественных показателей между группами определялись при помощи *t*-критерия Стьюдента (нормальное распределение признаков). Критический уровень значимости результатов исследования принимался при $p < 0,05$. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6.0* (*StatsoftInc*, США).

Результаты и обсуждение

В табл. 2 представлены показатели, характеризующие группы больных с разной степенью тяжести обструктивных нарушений. При анализе возрастных межгрупповых различий выявлено статистически значимое преобладание среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой степени обструктивных нарушений у лиц более пожилого возраста по сравнению с легкой степенью ($p_2 = 0,004$; $p_3 < 0,001$; $p_4 < 0,001$). Возрастные различия между группами лиц с легкой и умеренной степенью тяжести были недостоверны ($p_1 = 0,21$). При анализе ИМТ выявлены статистически достоверные различия между группами лиц с умеренной и легкой, крайне тяжелой и легкой степенью обструктивных нарушений ($p_1 = 0,032$; $p_4 = 0,003$), различия между группами лиц с легкой и среднетяжелой, с легкой и тяжелой степенью были недостоверны ($p_2 = 0,28$; $p_3 = 0,61$). Во всех группах преобладали лица с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ > 25 кг / м²). Между группами не наблюдалось статистически значимых различий по полу и статусу курения, поэтому эти критерии были исключены из характеристики групп больных.

Выделенные группы больных были охарактеризованы по уровню маркеров воспаления и частоте их повышения (табл. 3, 4).

Таблица 2
Сравнительная клинико-функциональная характеристика больных ХОБЛ ПЭ с различной степенью тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции

Table 2
Comparison of clinical and functional characteristics of patients with work-related COPD of different severity

Показатель, $M \pm \delta$	Степень тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции				
	легкая, $n = 53$	умеренная, $n = 48$	среднетяжелая, $n = 41$	тяжелая, $n = 72$	крайне тяжелая, $n = 20$
Возраст, годы	$56,21 \pm 7,15$	$57,93 \pm 6,61$ $p_1 = 0,21$	$60,13 \pm 5,07$ $p_2 = 0,004$	$64,32 \pm 7,69$ $p_3 < 0,001$	$62,33 \pm 4,24$ $p_4 < 0,001$
ОФВ ₁ , % _{долж.}	$79,39 \pm 9,90$	$64,57 \pm 2,89$ $p_1 < 0,001$	$54,53 \pm 2,59$ $p_2 < 0,001$	$41,18 \pm 3,05$ $p_3 < 0,001$	$29,33 \pm 6,38$ $p_4 < 0,001$
ФЖЕЛ, % _{долж.}	$81,56 \pm 7,98$	$69,92 \pm 6,20$ $p_1 < 0,001$	$59,85 \pm 8,66$ $p_2 < 0,001$	$55,47 \pm 9,77$ $p_3 < 0,001$	$38,00 \pm 7,83$ $p_4 < 0,001$
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	$97,34 \pm 9,90$	$93,88 \pm 8,09$	$91,08 \pm 11,68$	$76,27 \pm 13,34$	$74,14 \pm 20,99$
ИМТ, кг / м ²	$28,95 \pm 5,85$	$31,51 \pm 5,94$ $p_1 = 0,032$	$30,15 \pm 4,61$ $p_2 = 0,28$	$29,50 \pm 6,05$ $p_3 = 0,61$	$34,58 \pm 9,43$ $p_4 = 0,003$
Частота выявления ИМТ > 25 кг / м ² , n (%)	33 (62,26)	43 (89,58)	33 (80,49)	52 (72,22)	18 (90,00)

Примечание: достоверность различий между группами: p_1 – умеренной и легкой, p_2 – среднетяжелой и легкой, p_3 – тяжелой и легкой, p_4 – крайне тяжелой и легкой степенью обструкции.

Notes. Significant difference between groups: p_1 , between patients with mild and moderate bronchial obstruction; p_2 , between patients with mild and moderately severe bronchial obstruction; p_3 , between patients with mild and severe bronchial obstruction; p_4 , between patients with mild and very severe bronchial obstruction.

У основной части больных (> 94 %) уровень цитокинов находился в пределах референсных значений. Содержание IL-1 β , IL-4 и TNF- α достоверно не раз-

личалось во всех группах по сравнению с контролем. Достоверное различие выявлено для IL-6 и IL-8 во всех группах больных относительно контроля.

Таблица 3
Уровень маркеров воспаления у больных ХОБЛ ПЭ в стабильной фазе болезни с различной степенью обструктивных нарушений легочной вентиляции

Table 3
Inflammatory biomarker levels in patients with stable work-related COPD and different severity of bronchial obstruction

Показатель, M \pm δ	Степень тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции					Контрольная группа, n = 80
	легкая, n = 53	умеренная, n = 48	среднетяжелая, n = 41	тяжелая, n = 72	крайне тяжелая, n = 20	
IL-1 β (N = 0–11 пг / мл)	0,32 \pm 1,09 $p_1 = 0,66$	0,29 \pm 1,10 $p_2 = 0,81$	0,20 \pm 0,99 $p_3 = 0,75$	0,31 \pm 1,11 $p_4 = 0,69$	0,38 \pm 1,38 $p_5 = 0,56$	0,25 \pm 0,73
IL-4 (N = 0–4 пг / мл)	0,77 \pm 1,32 $p_1 = 0,47$	0,71 \pm 1,59 $p_2 = 0,70$	0,65 \pm 1,89 $p_3 = 0,91$	0,73 \pm 1,56 $p_4 = 0,61$	0,79 \pm 1,47 $p_5 = 0,56$	0,62 \pm 1,06
IL-6 (N = 0–10 пг / мл)	1,63 \pm 3,06 $p_1 < 0,001$	2,95 \pm 3,19 $p_2 < 0,001$	2,64 \pm 3,24 $p_3 < 0,001$	3,38 \pm 3,30 $p_4 < 0,001$	3,94 \pm 8,12 $p_5 < 0,001$	0,15 \pm 0,94
IL-8 (N = 0–10 пг / мл)	8,79 \pm 9,49 $p_1 < 0,001$	8,98 \pm 9,33 $p_2 < 0,001$	8,77 \pm 8,69 $p_3 < 0,001$	9,18 \pm 8,03 $p_4 < 0,001$	9,42 \pm 8,32 $p_5 < 0,001$	2,80 \pm 2,60
TNF- α (N = 0–10 пг / мл)	0,62 \pm 1,74 $p_1 = 0,24$	0,37 \pm 1,00 $p_2 = 0,86$	0,43 \pm 0,98 $p_3 = 0,72$	0,64 \pm 1,52 $p_4 = 0,15$	1,18 \pm 3,99 $p_5 = 0,08$	0,39 \pm 0,16
СРБ (N \leq 5 г / л)	8,96 \pm 9,64 $p_1 = 0,03$	4,85 \pm 3,06 $p_2 < 0,001$	6,94 \pm 6,67 $p_3 < 0,001$	6,46 \pm 6,19 $p_4 < 0,001$	12,85 \pm 15,51 $p_5 = 0,98$	12,83 \pm 10,31
Ферритин:						
мужчины (N = 20–250 нг / мл)	112,3 \pm 74,6 $p_1 = 0,05$	130,9 \pm 85,6 $p_2 = 0,42$	230,5 \pm 153,9 $p_3 < 0,001$	168,5 \pm 115,8 $p_4 = 0,19$	232,7 \pm 185,6 $p_5 = 0,006$	145,3 \pm 103,3
женщины (N = 10–150 нг / мл)	101,6 \pm 65,2 $p_1 = 0,45$	113,7 \pm 79,3 $p_2 = 1,00$	143,0 \pm 92,2 $p_3 = 0,13$	120,6 \pm 106,7 $p_4 = 0,69$	156,2 \pm 112,6 $p_5 = 0,11$	113,7 \pm 49,3
СОЭ (N \leq 20 мм / ч)	12,55 \pm 8,44 $p_1 < 0,001$	7,40 \pm 4,88 $p_2 = 0,007$	10,67 \pm 9,20 $p_3 < 0,001$	9,20 \pm 7,04 $p_4 < 0,001$	10,00 \pm 5,16 $p_5 < 0,001$	5,46 \pm 3,17
IgG (N = 8–17 мг / мл)	9,77 \pm 5,21 $p_1 = 0,14$	9,89 \pm 6,13 $p_2 = 0,144$	10,36 \pm 5,05 $p_3 = 0,04$	9,86 \pm 4,51 $p_4 = 0,07$	11,75 \pm 4,18 $p_5 = 0,004$	8,52 \pm 4,37
IgA (N = 0,9–4,5 мг / мл)	1,75 \pm 0,91 $p_1 = 0,007$	1,86 \pm 1,01 $p_2 < 0,001$	2,06 \pm 0,98 $p_3 < 0,001$	2,03 \pm 1,99 $p_4 = 0,01$	2,43 \pm 2,29 $p_5 < 0,001$	1,44 \pm 0,36
IgM (N = 0,5–3,7 мг / мл)	1,34 \pm 0,53 $p_1 < 0,001$	1,27 \pm 0,93 $p_2 < 0,001$	1,34 \pm 0,23 $p_3 < 0,001$	1,25 \pm 0,21 $p_4 < 0,001$	1,35 \pm 0,23 $p_5 < 0,001$	2,29 \pm 1,04

Примечание: N – референсные значения нормальных показателей [17]; p_1 – p_5 – достоверность различий с контрольной группой.
Notes: N, reference values [17]; p_1, p_2, p_3, p_4, p_5 , statistically significant difference between COPD patients and the control group.

Таблица 4
Частота повышения маркеров воспаления у больных ХОБЛ ПЭ в стабильной фазе болезни с различной степенью обструктивных нарушений легочной вентиляции, n (%)

Table 4
Frequency of increase in inflammatory biomarker levels in patients with stable work-related COPD and different severity of bronchial obstruction, n (%)

Уровень	Степень тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции					Контрольная группа, n = 80
	легкая, n = 53	умеренная, n = 48	среднетяжелая, n = 41	тяжелая, n = 72	крайне тяжелая, n = 20	
IL, пг / мл:						
-1 β > 11	0	0	0	0	0	0
-4 > 4	0	0	0	0	0	0
-6 > 10	3 (5,66)	2 (4,16)	0	2 (2,77)	0	2 (2,5)
-8 > 10	3 (5,66)	0	2 (4,87)	3 (4,17)	3 (15,0)	2 (2,5)
TNF-α > 10 пг / мл						
	3 (5,66)	0	2 (4,87)	3 (4,17)	3 (15,0)	0
СРБ, мг / л:						
\leq 5	30,0	36,84	26,66	25,93	32,85	15 (20,0)
5–10	38,81	48,58	53,80	60,1	42,15	27 (38,6)
> 10	16 (30,19)	7 (14,58)	8 (19,51)	10 (13,89)	5 (25,0)	33 (41,4)
Ферритин						
(мужчины > 250; женщины > 150 нг / мл)	17 (32,05)	7 (14,58)	7 (17,07)	13 (18,06)	5 (25,0)	10 (12,5)
СОЭ > 20 мм / ч	9 (16,98)	7 (14,58)	7 (17,07)	11 (15,28)	4 (20,0)	8 (10,0)
IgG > 18 мг / л	10 (18,87)	7 (14,58)	6 (14,63)	13 (18,06)	4 (20,0)	13 (16,25)
IgA > 4,5 мг / мл	0	0	1 (2,43)	1 (1,36)	1 (5,0)	2 (2,50)
IgM > 3,7 мг / мл	2 (3,77)	2 (4,16)	1 (2,43)	2 (2,77)	2 (10,0)	3 (3,75)

Однако средние величины концентрации IL-6 и IL-8 находились в пределах референсных значений (от 0 до 10 пг / мл). Повышенный уровень цитокинов в сыворотке крови выявлен у незначительного числа больных ХОБЛ. Повышенное содержание IL-6, IL-8, TNF- α выявлено только в 5,66 % случаев при легкой степени обструктивных нарушений. С увеличением тяжести нарушений отмечалась некоторая тенденция к снижению частоты выявления лиц с повышенным содержанием цитокинов. Так, при тяжелой степени обструкции повышенный уровень IL-6 выявлялся у 2,77 % обследованных, IL-8 и TNF- α — у 4,17 %. Однако при крайне тяжелой степени обструкции доля лиц с повышенным уровнем IL-8 и TNF- α увеличивалась, составляя 15 %. Статистически значимых различий повышенных показателей между группами не наблюдалось: уровень IL-6 колебался от 14 до 45 пг / мл, IL-8 — от 12 до 172 пг / мл, TNF- α — от 10 до 100 пг / мл во всех группах, включая контрольную. Ни в одной из групп, включая контрольную, не выявлено повышенных уровней IL-1 β и IL-4.

У 67,95 % пациентов при легкой обструкции, у 85,42 % — при умеренной, у 82,93 % — при среднетяжелой, у 81,94 % — при тяжелой и у 75,0 % — при крайне тяжелой степени значения ферритина колебались в пределах физиологической нормы: у мужчин — 40–250 нг / мл, у женщин — 20–150 нг / мл, что достоверно не различалось между группами обследованных. Его повышенный уровень с наибольшей частотой определялся у больных с легкой и крайне тяжелой степенью обструктивных нарушений — у 32,05 и 25,0 % соответственно. При умеренной, среднетяжелой и тяжелой степени нарушений повышение данных показателей констатировано в 14,58, 17,07 и 18,06 % случаев соответственно. Не выявлено статистически значимых различий в повышенных показателях ферритина между группами: уровень показателя колебался во всех группах: от 220 до 340 нг / мл у женщин и от 325 до 580 нг / мл у мужчин. Средние показатели уровня ферритина у женщин во всех группах достоверно не отличались от их значений в контроле ($p_1 = 0,45$; $p_2 = 1,0$; $p_3 = 0,13$; $p_4 = 0,69$; $p_5 = 0,11$). У мужчин с легкой, среднетяжелой и крайне тяжелой степенью обструктивных нарушений уровень ферритина был достоверно ниже такового в контрольной группе ($p_1 = 0,05$; $p_3 < 0,001$; $p_5 = 0,006$); в группах с умеренной и тяжелой степенью нарушений статистически значимых отличий уровня ферритина относительно контроля не выявлено ($p_2 = 0,42$; $p_4 = 0,19$) (см. табл. 3).

У 80,0–85,42 % пациентов величина СОЭ колебалась от 2,0 до 10,0 мм / ч, составив в среднем 5,6 \pm 3,7 мм / ч. Так же, как и предыдущие показатели, повышенный уровень СОЭ выявлен у незначительного числа больных. Частота повышенных показателей колебалась от 14,58 до 20,00 % и не зависела от тяжести обструктивных нарушений. Однако по сравнению с контрольной группой, где повышенная СОЭ констатирована только у 10 % обследованных, у больных ХОБЛ ПЭ увеличение СОЭ наблюдалось

в 1,5–2,0 раза чаще. Величина СОЭ у некоторых больных этой группы достигала 30 мм / ч, составив в среднем 21,0 \pm 5,2 мм / ч. Уровень СОЭ у больных ХОБЛ колебался в нормальных пределах (9,96 \pm 7,01 мм / ч) и не зависел от степени обструкции, но был достоверно выше такового в контрольной группе.

При анализе количественного содержания лейкоцитов у 85,50 % больных не выявлено наличия лейкоцитоза и изменений в лейкоцитарной формуле. Лейкоцитоз (от 9×10^9 / л до $13,2 \times 10^9$ / л) установлен только у 10,5 % больных ХОБЛ и не зависел от тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции. Уровень лейкоцитов составил 7,38 \pm 2,30 $\times 10^9$ / л.

Количественное изменение фракции IgG у больных ХОБЛ проходило аналогично изменениям СОЭ. У 80,0–85,42 % пациентов величина IgG находилась в пределах референсных значений, составив 10,3 \pm 5,1 г / л. Повышение фракции IgG наблюдалось у 14,58–20,0 % больных и не зависело от тяжести обструктивных нарушений. Повышенный уровень IgG в сыворотке у больных этой группы составил 18,8 \pm 5,2 г / л. Не отмечено выраженной реакции со стороны IgA и IgM. Повышение фракции IgM наблюдалось у < 5 % больных ХОБЛ, не зависело от степени обструкции и не отличалось от контрольной группы. Лишь при крайне тяжелой обструкции повышение IgM наблюдалось у 10 % обследованных. Однако и в этом случае величина данной фракции незначительно (на 20–30 %) превышала нормальный уровень. Величина данной фракции Ig колебалась в пределах референсных значений и была достоверно ниже ее значений в контрольной группе. Повышения фракции IgA при легкой и умеренной обструкции не наблюдалось, однако при среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой обструкции такое констатировано в 2,43, 1,36 и 5,0 % случаев. Величина данной фракции колебалась в пределах референсных значений, не зависела от степени обструктивных нарушений, однако была достоверно выше относительно контроля.

У 65,3 % пациентов наблюдалось снижение в сыворотке крови концентрации суммарных метаболитов оксида азота до 12,3 \pm 4,1 мкмоль / л vs 26,5 \pm 6,0 мкмоль / л у лиц контрольной группы ($p = 0,001$). У 8,3 % обследованных наблюдалось увеличение содержания метаболитов оксида азота \leq 38,8–62,0 мкмоль / л. У остальных концентрация оксида азота колебалась в пределах референсных значений.

Величина уровня белка *club cell protein* (CCP) в сыворотке крови больных ХОБЛ колебалась от 2 до 20 нг / мл, составив в среднем 10,0 \pm 4,0 и была достоверно снижена относительно его уровня в контрольной группе (15,0 \pm 3,5 нг / мл; $p = 0,0001$). У 34,8 % больных ХОБЛ концентрация CCP не превышала 6 нг / мл.

Значения СРБ при ХОБЛ ПЭ несколько отличались от характера изменений перечисленных маркеров воспаления. У основной части больных ХОБЛ ПЭ (> 60 %) концентрация СРБ в сыворотке превышала нормальный уровень, причем почти у 50 % об-

следованных с умеренной, среднетяжелой и тяжелой степенью обструкции значения СРБ не превышали 10 мг / л. При легкой и крайне тяжелой степени обструктивных нарушений доля пациентов с СРБ данного уровня была меньшей. Увеличение концентрации СРБ > 10 мг / мл установлено у 30,19 % при легкой и у 25,0 % – при крайне тяжелой степени обструктивных нарушений; при умеренной, среднетяжелой и тяжелой степени обструкции повышение данных показателей констатировано у 14,58; 19,51 и 13,89 % пациентов соответственно. Не выявлено статистически значимых отличий среди повышенных показателей СРБ между группами: уровень СРБ колебался во всех группах от 10,1 до 39,2 мг / л. Показатель уровня СРБ в группах с умеренной, легкой, среднетяжелой и тяжелой степенью обструктивных нарушений был достоверно ниже такового в контрольной группе. Между группами с крайне тяжелой степенью обструкции и контрольной группой достоверных различий в уровне СРБ не наблюдалось. Интересно, что контрольной группе уровень СРБ > 10,0 мг / л был выявлен в 41,25 % случаев, а его средний уровень был выше значений СРБ при ХОБЛ и достоверно отличался от его значений во всех группах, кроме группы с крайне тяжелым течением заболевания. Повышенный уровень СРБ в контроле подтверждает результаты других исследований о влиянии возраста на увеличение данного показателя, при этом требуется более углубленное обследование лиц после профилактических осмотров [17].

Заключение

По данным многочисленных исследователей установлено, что уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов сыворотки крови, являющихся показателями воспалительного процесса, у большей части больных ХОБЛ ПЭ длительного течения в периоде стабильной фазы не отличается от такового в контроле. Аналогичны цитокинам и другие показатели воспалительного процесса, а также метаболиты оксида азота, увеличение концентрации которых в сыворотке ассоциируется с воспалением. Это свидетельствует о том, что респираторное воспаление в периоде стабильной фазы болезни выражено слабо и мало зависит от степени обструктивных нарушений. Это подтверждается в ряде работ, в которых показано, что на поздних стадиях ХОБЛ «респираторная симптоматика определяется не только и не столько хроническим воспалением, но в большей мере структурными изменениями: эмфизема, перибронхиальный фиброз, слабость дыхательной мускулатуры и др., на что уже не в состоянии повлиять никакое, даже "идеальное" противовоспалительное средство» [18]. Согласно результатам морфологического исследования, при хроническом бронхите структурное реагирование ткани легких может протекать по дегенеративно-клеточному типу. В этом случае возникает атрофическая бронхопатия с явлениями склероза, обусловленная синдромом регенераторно-пластической недостаточности легких,

в основе которой лежит дисбаланс процессов альтерации и регенерации [19]. Аналогичные процессы могут происходить и при ХОБЛ ПЭ. Воспаление более выражено на ранних стадиях болезни. На поздних стадиях при ХОБЛ ПЭ длительного течения воспалительные и регенераторные процессы в легких снижены, происходит угнетение клеточного и гуморального иммунитета, истощается активность макрофагов, что проявляется в отсутствии реакции со стороны провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и других маркеров воспаления. Активируются процессы атрофии и апоптоза, заканчивающиеся развитием фиброзно-склеротических процессов, теряется эластичность альвеол, нарушается их кровоснабжение. Нарастает эмфизема. Снижается секреторная функция клубочковых клеток, которым в современных исследованиях отводится роль резидентных стволовых или прогениторных клеток, принимающих участие в восстановлении бронхоиол [20]. Свидетельством тому является уменьшение концентрации *ССР*. По-видимому, на поздних стадиях ХОБЛ болезнь переходит в новое качество, когда активность воспалительного процесса уменьшается и на первый план выходят склеротические процессы, способствующие прогрессированию обструкции и необратимости ее характера. В этот период следует обратить внимание на процессы невоспалительного генеза. Для определения степени выраженности этих сложных процессов необходимы информативные и чувствительные биохимические маркеры. Однако при ослаблении воспалительного процесса в легких в периоде стабильной фазы болезни не исключено наличие системного воспаления, обусловленного сопутствующими заболеваниями, среди которых наиболее часто выявляется патология сердечно-сосудистой системы. Это подтверждается выявлением у значительной части больных ХОБЛ ПЭ в сыворотке крови СРБ в концентрации от 5,1 до 10 мг / л, который, по данным многих исследований, именно в этой концентрации является маркером системного воспаления и показателем риска развития сердечно-сосудистой патологии [21]. Увеличение концентрации СРБ > 10 мг / л одновременно с другими маркерами воспалительного процесса наблюдалось, как правило, у больных с фенотипом ХОБЛ + БА.

Проведение углубленных исследований в направлении изучения воспалительных процессов, ремоделирования и фиброза дыхательных путей при ХОБЛ, вызванной воздействием промышленных аэрозолей, даст возможность выработать правильную и эффективную стратегию изучения этого профессионального заболевания, подойти к разработке новых лечебных препаратов, направленных на снижение фиброзно-склеротических процессов в легочной ткани и усиление репаративных процессов.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and

- Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun_11.pdf. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc; 2014.
- Чучалин А.Г., ред. Руководство по респираторной медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 2.
 - Авдеев С.Н. Определение клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких — новый подход к терапии заболевания. *Терапевтический архив*. 2011; 3 (83): 66–74.
 - Плюхин А.Е., Бурмистрова Т.Б., Еловская Л.Т. Профессиональные заболевания, вызванные воздействием промышленных аэрозолей. В кн.: Измеров Н.Ф., ред. Профессиональная патология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 343–425.
 - Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; 3: 15–36.
 - Murugan V., Peck M.J. Signal transduction pathways linking the activation of alveolar macrophages with the recruitment of neutrophils to lungs in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Lung Res.* 2009; 35 (6): 439–485.
 - Gilowska I. CXCL8 (interleukin 8) — the key inflammatory mediator in chronic obstructive pulmonary disease? *Postepy. Hig. Med. Dosw.* 2014; 68: 842–850.
 - Sichelstiel A., Yadava K., Trompette A. et al. Targeting IL-1 β and IL-17A driven inflammation during influenza-induced exacerbations of chronic lung inflammation PLoS One. 2014; 9 (2): e98440. DOI: 10.1371 / journal.pone.0098440. eCollection 2014.
 - Du Y.J., Yang C.J., Li B. et al. Association of pro-inflammatory cytokines, cortisol and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 46: 141–152. DOI: 10.1016 / j.psyneuen.2014.04.020.
 - Xia J., Zhao J., Shang J. et al. Increased IL-33 expression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2015; 308 (7): L619–L627. DOI: 10.1152, ajplung.00305.2014.
 - Caramori G., Adcock I.M., DiStefano A., Chung K.F. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 397–412. DOI: 10.2147, COPD. S42544. eCollection 2014.
 - Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. Updated 2011. www.ginasthma.org
 - Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2014; 2: 11–32.
 - Органов Р.Г., ред. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Национальные клинические рекомендации. М.: Солищя-Полигра; 2010: 278–316.
 - Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию спирометрии. *Пульмонология*. 2014; 6: 11–23.
 - Меньшиков В.В., ред. Методики клинических лабораторных исследований. Справочное пособие. М.: Лабо-ра. 2008; т. 1: 62.
 - Меньшиков В.В., ред. Методики клинических лабораторных исследований. Справочное пособие. Клинико-биохимические исследования. Иммунологические исследования. М.: Лабо-ра; 2009; 2: 43–47.
 - Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия фенспиридом больных хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum: Болезни органов дыхания*. 2008; 12: 35–39.
 - Левицкий В.А. Клинико-эндоскопическое и патоморфологическое исследование крупных бронхов при хроническом бронхите, бронхиальной астме и раке легкого: Дисс. ... д-ра мед. наук. Томск; 2004.
 - Rawlins E.L., Okubo T., Xue Y. et al. The role of Scgbl1+ Claracells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium. *Cell. Stem. Cell.* 2009; 4 (6): 525–534.
 - Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 403–405.

Поступила 01.07.15

УДК 616.24-036.12-057-07:616.153-074

References

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2014). Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun_11.pdf. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc; 2014.
- Chuchalin A.G., ed. Handbook on Respiratory Medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. V. 2 (in Russian).
- Avdeev S.N. Definition of clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease as a novel approach to treatment. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2011; 3 (83): 66–74 (in Russian).
- Plyukhin A.E., Burmistrova T.B., Elovskaya L.T. Occupational diseases caused by exposure to industrial aerodols. In: Izmerov N.F., ed. Occupational Diseases: National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2011: 343–425 (in Russian).
- Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Russian Respiratory Society. Federal clinical guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–36 (in Russian).
- Murugan V., Peck M.J. Signal transduction pathways linking the activation of alveolar macrophages with the recruitment of neutrophils to lungs in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp. Lung Res.* 2009; 35 (6): 439–485.
- Gilowska I. CXCL8 (interleukin 8) — the key inflammatory mediator in chronic obstructive pulmonary disease? *Postepy. Hig. Med. Dosw.* 2014; 68: 842–850.
- Sichelstiel A., Yadava K., Trompette A. et al. Targeting IL-1 β and IL-17A driven inflammation during influenza-induced exacerbations of chronic lung inflammation PLoS One. 2014; 9 (2): e98440. DOI: 10.1371 / journal.pone.0098440. eCollection 2014.
- Du Y.J., Yang C.J., Li B. et al. Association of pro-inflammatory cytokines, cortisol and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 46: 141–152. DOI: 10.1016 / j.psyneuen.2014.04.020.
- Xia J., Zhao J., Shang J. et al. Increased IL-33 expression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2015; 308 (7): L619–L627. DOI: 10.1152, ajplung.00305.2014.
- Caramori G., Adcock I.M., DiStefano A., Chung K.F. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *Int. J.*

- Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 397–412. DOI: 10.2147, COPD. S42544. eCollection 2014.
12. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. Updated 2011. www.ginasthma.org
 13. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Belevskiy A. et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Pul'monologiya*. 2014; 2: 11–32 (in Russian).
 14. Organov R.G., ed. National recommendations on diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Moscow: *Solitseya-Poligra*; 2010: 278–316 (in Russian).
 15. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. Federal clinical guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Pul'monologiya*. 2014; 6: 11–23 (in Russian).
 16. Men'shikov V.V., ed. Clinical Laboratory Testing Techniques. A Reference Book. Moscow: *Labora*. 2008; Vol. 1: 62 (in Russian).
 17. Men'shikov V.V., ed. Clinical laboratory testing techniques. Immunological tests. A reference book. Moscow: *Labora*; 2009, V. 2: 43–47 (in Russian).
 18. Shmelev E.I. Antiinflammatory treatment with fenspirid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum: Bolezni organov dykhaniya*. 2008; 12: 35–39 (in Russian).
 19. Levitskiy V.A. Clinical, endoscopic and pathological examinations of large bronchi in chronic bronchitis, bronchial asthma and lung carcinoma: Diss. Tomsk; 2004 (in Russian).
 20. Rawlins E.L., Okubo T., Xue Y. et al. The role of Scgb1a1+ Claracells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium. *Cell. Stem. Cell*. 2009; 4 (6): 525–534.
 21. Kishkun A.A. Handbook on Laboratory Diagnostic Methods. Moscow: *GEOTAR-Media*; 2009: 403–405 (in Russian).

Received July 01, 2015

UDC 616.24-036.12-057-07:616.153-074

Информация об авторах

Блинова Татьяна Владимировна – д. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отдела ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора; тел.: (915) 944-38-75; e-mail: btvdn@yandex.ru

Страхова Лариса Анатольевна – младший научный сотрудник клинического отдела ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора; тел.: (910) 381-72-47; e-mail: Larisa4577@yandex.ru

Лавренюк Наталья Александровна – к. м. н., зав. терапевтическим отделением стационара клиники ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Умнягина Ирина Александровна – к. м. н., главный врач клиники ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Author information

Blinova Tat'yana Vladimirovna, MD, Chief Scientist at Clinical Division, Federal Research Institute of Hygiene and Occupational Disease, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; tel.: (915) 944-38-75; e-mail: btvdn@yandex.ru

Strakhova Larisa Anatol'evna, Junior Researcher at Clinical Division, Federal Research Institute of Hygiene and Occupational Disease, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; tel.: (910) 381-72-47; e-mail: Larisa4577@yandex.ru

Lavrenyuk Natal'ya Aleksandrovna, PhD, Head of Therapeutic Department, Clinical Hospital of Federal Research Institute of Hygiene and Occupational Disease, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Umnyagina Irina Aleksandrovna. PhD, Hospital Chief Executive Officer, Clinical Hospital of Federal Research Institute of Hygiene and Occupational Disease, Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru