

Л.Ю. Долинина<sup>1\*</sup>, А.Н. Делиева<sup>1</sup>, О.В. Галкина<sup>2</sup>, В.И. Трофимов<sup>1</sup>

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», <sup>1</sup>кафедра госпитальной терапии им. М.В. Черноруцкого, <sup>2</sup>лаборатория биохимического гомеостаза организма НИИ нефрологии

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МАРКЁРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

## Резюме

Обследовано 112 пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести и 13 пациентов с ИБС. У пациентов с сочетанной патологией ХОБЛ и ИБС выявлено повышение активности системного воспаления с увеличением содержания в сыворотке крови лейкоцитов, СОЭ, фибриногена, СРБ, TNF- $\alpha$ , IL-8, IF- $\gamma$ , по сравнению с изолированным течением ХОБЛ. Высокая активность провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-8 коррелирует с выраженностью бронхообструкции, дисфункцией миокарда, тяжестью течения сочетанной патологии. Выявлена взаимосвязь высокой активности TNF- $\alpha$ , IF- $\gamma$  с дислипидемией и развитием атеросклероза.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь лёгких, ишемическая болезнь сердца, системное воспаление, IL-8, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ .

## Abstract

The study involved 112 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of varying severity, and 13 patients with coronary heart disease (CHD). Patients with COPD and comorbidity CHD revealed increased activity of systemic inflammation in the form of increased serum levels of leukocytes, fibrinogen, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-8, IFN- $\gamma$ , as compared with isolated COPD. High activity of cytokines TNF- $\alpha$ , IL-8 correlates with the severity of bronchial obstruction, myocardial dysfunction, severity of comorbidity. The correlation between high activity TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  with dyslipidemia and atherosclerosis.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, systemic inflammation, IL-8, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ .

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СРБ — С-реактивный белок, ОФV<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за первую секунду, ЖЕЛ — жизненная ёмкость лёгких, ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких, ПОС — пиковая объёмная скорость, СОС<sub>25-75</sub> — средняя объёмная скорость, определяемая на отрезке выдоха между 25 и 75% ФЖЕЛ, МОС 50 — мгновенная объёмная скорость при 50% ФЖЕЛ, МОС 75 — мгновенная объёмная скорость при 75% ФЖЕЛ, ВЭМ — велоэргометрия, ФК — функциональный класс

ХОБЛ относится к числу наиболее распространённых заболеваний человека. По данным некоторых исследователей, распространённость ХОБЛ среди взрослого населения старше 40 лет составляет 10,1%, имеет неуклонную тенденцию к росту и доминирует среди хронических лёгочных заболеваний. Летальность от ХОБЛ занимает 4 место среди всех причин смерти во всей популяции, что составляет около 4% в структуре общей летальности. Прогноз заболевания наиболее неблагоприятен при сочетании ХОБЛ с сердечно-сосудистой патологией, прежде всего с ИБС [13]. В структуре заболеваний сочетание ХОБЛ с ИБС достигает 60% [10].

В современной литературе ассоциация ХОБЛ и ИБС рассматривается как с позиции простого сочетания болезней вследствие влияния общих факторов риска (курения, низкой физической активности, старения

популяции, генетической предрасположенности, бактериальных инфекций), так и с точки зрения формирования ИБС при ХОБЛ как результата системного воспаления [9, 14]. Предполагается, что усиление локального воспаления в бронхах, лёгочной паренхиме и сосудах оказывает системное воздействие и способствует прогрессированию ХОБЛ, развитию атеросклероза и сердечной патологии у данных пациентов [12]. Следует отметить, что развитие атеросклероза как морфологического субстрата для ИБС у больных ХОБЛ поддерживается не всеми исследователями в силу того, что нарастающая гипоксия у данной категории больных якобы тормозит формирование атеросклероза [4, 11].

Согласно последним представлениям, большое значение в возникновении и прогрессировании ХОБЛ и

\*Контакты. E-mail: [liuba2612@mail.ru](mailto:liuba2612@mail.ru). Телефон: (812) 499-68-98

повреждении сосудистой стенки при атеросклерозе придаётся нарушению функционирования клеточного звена иммунитета, фагоцитарной и цитокиновой систем. Однако эти исследования преимущественно касаются изолированного течения ХОБЛ и ИБС.

Изучение цитокинового дисбаланса при сочетанной патологии позволяет выявить патогенетические механизмы взаимосвязи общих этиологических факторов, бронхообструкции, системной воспалительной реакции с атерогенезом и сердечно-сосудистой патологией.

Цель настоящего исследования состояла в оценке активности маркёров воспаления СРБ, фибриногена, лейкоцитарной формулы крови, IL-8, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  при ХОБЛ и при сочетанной патологии ХОБЛ и ИБС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова было обследовано 112 пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести, 13 пациентов с ИБС (стенокардия напряжения 2 и 3 ФК), из них 95 мужчин и 30 женщин. Диагноз ХОБЛ, степень тяжести и активность течения заболевания устанавливали в соответствии с критериями Глобальной инициативы по ХОБЛ, пересмотра 2011 г. (GOLD, 2011). Оценка функции внешнего дыхания включала определение: ОФV<sub>1</sub>, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, индекса Тиффно (ОФV<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) с пересчётом в % к должной величине. Диагностика ИБС осуществлялась неинвазивными методами путём нагрузочного тестирования ВЭМ. Для определения ФК стенокардии напряжения проводили тест 6-минутной ходьбы — количество метров, пройденное без патологических ощущений в области грудной клетки. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа — с изолированным течением ХОБЛ (47 человек), 2-я группа — с сочетанием ХОБЛ и ИБС (65 человек) и 3-я группа — с ИБС (13 человек). Средний возраст обследованных составил  $61,87 \pm 10,7$  года. 86 человек были курильщики со средним стажем курения  $25,9 \pm 1,8$  пачка/лет. У 41 человека имел место контакт с профессиональными вредностями.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписывали добровольное информированное согласие на клинично-инструментальное и лабораторное обследования. Дополнительно в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) определялся уровень IL-8, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ . В сыворотке крови также определялись СРБ и фибриноген. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Критической величиной уровня значимости ( $p$ ) считали 0,050. Переменные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — среднеквадратичное отклонение (SD).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С учётом данных анамнеза, жалоб и физикальных методов обследования, большая часть больных ХОБЛ имела сопутствующую патологию ИБС (58%). Как видно из *табл. 1*, сочетанная патология усугубляет общее течение заболевания. Так, во 2-й группе больных 3 ФК стенокардии напряжения регистрировался в 49%, а тяжёлое и крайне тяжёлое течение ХОБЛ — в 60% случаев.

Установлено, что при сочетанной патологии клинично-функциональные признаки вовлечения в патологический процесс дыхательной и сердечно-сосудистой систем были более выраженные, чем при изолированных ХОБЛ и ИБС. Для пациентов с сочетанной патологией характерными были более высокая балльная оценка выраженности функциональной одышки и кашля. Совместное течение ХОБЛ и ИБС способствовало электрофизиологическим нарушениям миокарда. Так, по данным ЭКГ, в группе с сочетанной патологией по отношению к изолированному ХОБЛ отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости блокады правой ножки пучка Гиса, гипертрофии левого предсердия и желудочка, удлинению интервала QRS, увеличению частоты сердечных сокращений (*табл. 1*). Полученные нами результаты соответствуют данным других авторов, свидетельству-

**Таблица 1.** Клинично-функциональные особенности сочетанного течения ХОБЛ и ИБС

Группы сравнения	ХОБЛ (n = 112)		ИБС (n = 13)
	ХОБЛ (n = 47)	ХОБЛ и ИБС (n = 65)	
Стенокардия напряжения 2 ФК	-	33	10
Стенокардия напряжения 3 ФК	-	32	3
ХОБЛ (легкая степень тяжести)	14	40	-
ХОБЛ (средняя степень тяжести)	11	46	-
ХОБЛ (тяжелое течение)	12	21	-
ХОБЛ (крайне тяжелое течение)	10	18	-
Функциональная одышка, баллы ( $M \pm m$ ) $p < 0,001$	$2,06 \pm 0,60$	$2,75 \pm 0,63$	$2,15 \pm 0,58$
Кашель, баллы $p < 0,001$	$1,78 \pm 0,15$	$2,54 \pm 0,14$	-
QRS мм ( $M \pm m$ ) $p < 0,001$	$0,089 \pm 0,008$	$0,099 \pm 0,008$	$0,085 \pm 0,0075$
ЧСС	71	84	67

\* —  $p < 0,001$  — достоверно при сравнении 1-й и 2-й групп.

ющих о том, что сочетание ХОБЛ и ИБС утяжеляет клиническое течение ХОБЛ, а также усиливает дисфункцию миокарда [3].

Следует отметить, что пациенты первых двух групп достоверно отличались по возрасту: в 1-й группе средний возраст пациентов составил  $57,02 \pm 9,0$  лет, во 2-й —  $66,1 \pm 8,7$  года.

В группе больных с сочетанной патологией, пациентов, получавших антибактериальную терапию было достоверно больше (90,63%), чем в группе с ХОБЛ (72,34%) ( $p < 0,005$ ). Достоверных отличий по приёму ингаляционных и системных глюкокортикостероидов не выявлено.

В рамках исследования проведён сравнительный анализ активности маркёров системного воспаления в сыворотке крови во всех трёх группах обследованных (табл. 2).

В группах пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании со стабильной стенокардией напряжения выявлено наличие проявлений системного воспаления в виде увеличения содержания в сыворотке крови лейкоцитов, СОЭ, фибриногена, СРБ, TNF- $\alpha$ , IL-8, IF- $\gamma$ . У больных ИБС регистрируется некоторое повышение СРБ, IF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , которое, по данным литературы, может быть связано с повреждением кардиомиоцитов и клеток сосудистого эндотелия [4].

С учётом имеющихся сведений о биологической роли TNF- $\alpha$ , IL-8, играющих роль в инициации воспалительного ответа, их существенное повышение при сочетанной патологии может свидетельствовать о более активном системном воспалении при ассоциации ХОБЛ с ИБС. Из литературы известно, что высокий уровень TNF- $\alpha$  вне обострения ХОБЛ способствует персистенции воспаления, а также процессу апоптоза клеток эпителия, атеросклероза и развитию сердечно-сосудистых осложнений [2, 6, 7].

При анализе показателей функции дыхания во всех трёх группах более выраженные нарушения бронхиальной проходимости были выявлены у пациентов при сочетании ХОБЛ и ИБС (табл. 3).

Исследование взаимосвязей уровня цитокинов бронхоальвеолярного секрета с показателями функции внешнего дыхания выявил, что у пациентов с более высокими значениями TNF- $\alpha$  мокроты и IL-8 смывов из бронхов регистрируются более низкие показатели ОФВ<sub>1</sub>% и ПОС выд%, что может свидетельствовать об участии данных цитокинов в развитии бронхообструкции у больных ХОБЛ [5].

Также у пациентов всех трёх групп проводилось исследование липидного спектра сыворотки крови, в результате которого выраженная дислипидемия была выявлена у больных с сочетанной патологией (табл. 4).

**Таблица 3.** Показатели функции внешнего дыхания у пациентов с ХОБЛ, сочетанием ХОБЛ и ИБС и ИБС

Показатели функции дыхания	ХОБЛ (n = 47)	ХОБЛ и ИБС (n = 65)	ИБС (n = 13)
ОФВ <sub>1</sub> (%)	60,128 $\pm$ 4,17	52,65 $\pm$ 3,29	99,2 $\pm$ 2,04
ПОС выд (%)	60,88 $\pm$ 3,97	56,9 $\pm$ 3,51	102,17 $\pm$ 5,97
МОС <sub>50</sub> (%)	33,122 $\pm$ 3,74	26,04 $\pm$ 2,83	60,24 $\pm$ 6,75
МОС <sub>75</sub> (%)	22,02 $\pm$ 2,55	18,21 $\pm$ 2,38	29,31 $\pm$ 4,17
СОС <sub>25-75</sub> (%)	32,19 $\pm$ 3,53	24,95 $\pm$ 2,87	50,82 $\pm$ 5,77

**Таблица 2.** Сравнительная активность маркёров воспаления у больных с ХОБЛ, сочетанием ХОБЛ и ИБС и ИБС

Маркёры воспаления	ХОБЛ (n = 47)	ХОБЛ и ИБС (n = 65)	ИБС (n = 13)
Лейкоциты (ед*10)	11,47 $\pm$ 1,20	12,51 $\pm$ 2,84	5,47 $\pm$ 1,01
Нейтрофилы (%)	69,24 $\pm$ 3,20	72,89 $\pm$ 5,63	53,08 $\pm$ 3,02
СОЭ (мм/ч)	13,81 $\pm$ 0,82	17,89 $\pm$ 2,20	8,92 $\pm$ 1,31
СРБ (г/л)	10,26 $\pm$ 1,23	9,29 $\pm$ 1,42	8,28 $\pm$ 1,41
Фибриноген (г/л)	3,62 $\pm$ 0,11*	4,17 $\pm$ 0,12*	3,4 $\pm$ 0,01
IL-8 пг/мл	63,03 $\pm$ 3,4**	78,03 $\pm$ 4,75	13,92 $\pm$ 2,10**
TNF- $\alpha$ пг/мл	6,08 $\pm$ 0,45*	78,03 $\pm$ 3,11*	10,92 $\pm$ 2,41
IF- $\gamma$ пг/мл	112,98 $\pm$ 8,96	148,06 $\pm$ 7,85	130,59 $\pm$ 10,45

\* —  $p < 0,005$  — достоверно при сравнении 1 и 2 групп,

\*\* —  $p < 0,005$  — достоверно при сравнении 1 и 3 групп больных.

Таблица 4. Средние значения липидного спектра пациентов с ХОБЛ, сочетанием ХОБЛ и ИБС и ИБС

Показатели липидного спектра	ХОБЛ (n = 47)	ХОБЛ и ИБС (n = 65)	ИБС (n = 13)
Холестерин моль/л	5,07 ± 0,16	5,99 ± 0,17	5,01 ± 0,33
Триглицериды моль/л	1,59 ± 0,14	3,09 ± 0,21	1,64 ± 0,17
ЛПОНП моль/л	0,73 ± 0,06	0,97 ± 0,1	0,75 ± 0,08
ЛПНП моль/л	2,80 ± 0,15	3,42 ± 0,14	3,02 ± 0,34
ЛПВП моль/л	1,51 ± 0,04	1,04 ± 0,04	1,02 ± 0,07
Коэффициент атерогенности	2,02 ± 0,17	2,97 ± 0,18	2,15 ± 0,29

При проведении сравнительного анализа уровня провоспалительных цитокинов с липопротеинами крови выявлены положительные корреляционные линейные связи между уровнем  $\gamma$ -ИФ сыворотки крови и холестерином ( $r = 0,368$ ,  $p < 0,05$ ), TNF- $\alpha$  сыворотки крови и ЛПНП ( $r = 0,398$ ,  $p < 0,05$ ), TNF- $\alpha$  и коэффициента атерогенности ( $r = 0,420$ ,  $p < 0,005$ ), между TNF- $\alpha$  сыворотки крови и триглицеридами ( $r = 0,405$ ,  $p < 0,05$ ) и ЛПОНП ( $r = 0,405$ ,  $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о влиянии системного воспалительного процесса, имеющегося при ХОБЛ, на развитие атеросклероза. Полученные результаты соответствуют современным литературным данным, в которых также описывается взаимосвязь активности провоспалительных цитокинов при ХОБЛ с развитием дислипидемии и атеросклерозом сосудов [8].

A

## Выводы

1. Сочетание ХОБЛ и ИБС утяжеляет клиническое течение ХОБЛ, сопровождается более выраженной бронхообструкцией.
2. Степень бронхообструкции у пациентов с сочетанной патологией коррелирует с высокой активностью провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-8.
3. Ассоциация ХОБЛ и ИБС усугубляет дисфункцию миокарда, характеризуется более выраженной дислипидемией, что в свою очередь также связано с активностью системного воспалительного процесса.
4. Системное воспаление является одним из основных патогенетических механизмов как при изолированном развитии ХОБЛ и ИБС, так и при их сочетании.

## Список литературы

1. Воронкова О.О. Состояние системы провоспалительных цитокинов и неспецифических маркеров воспаления у больных ХОБЛ и их динамика на фоне лечения бронхолитическими средствами. Автореф. дис... канд. мед. наук. Москва. 2006. 32 с.
2. Милутина О.В. Возрастные особенности состояния общих сонных артерий у больных с изолированным течением арте-

риальной гипертензии и хронической обструктивной болезни лёгких и их сочетанием // Российский кардиологический журнал. 2010. № 3. С. 16–18.

3. Павленко В.И. ХОБЛ в сочетании с ИБС, клинико-функциональные особенности течения, механизмы взаимодействия, диагностика, прогнозирование, течение. Автореф. дис. ... док. мед. наук. Благовещенск. 2012. 33 с.
4. Сорокина Н.Ф., Забывалова Н.С. Роль активности цитокинов в развитии и прогрессировании ХСН // Медицинские новости. 2003. № 1. С. 3–5.
5. Федосеев Г.Б. Механизмы воспаления бронхов и лёгких и противовоспалительная терапия. СПб. 1998. 668 с.
6. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Воспаление при хронической обструктивной болезни лёгких: молекулярные основы патогенеза // Consilium Medicum. 2011. № 2. С. 6.
7. Чичерина Е.Н. Влияние системных проявлений хронической обструктивной болезни лёгких на развитие атеросклероза // Вятский мед. вестн. 2008. № 3–4. С. 12–14.
8. Bon J.M., Zhang Yi, Duncan S.R. et al. Plasma inflammatory mediators associated with bone metabolism in COPD // COPD. 2010. № 7. P. 186–191.
9. Heindl S., Lehnert M., Criege C.P. et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol. 164, № 4. P. 597–601.
10. Holguin F., Folch E., Redd S.C., Mannino D.M. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States 1979 to 2001 // Chest. 2005. Vol. 128, № 4. P. 2005–11.
11. Peinado V., Santos S., Ramires J. et al. Response to hypoxia of pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease: an in vitro // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 20. P. 332–338.
12. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., Rifai N. C reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8 year followup of 14719 initially healthy American women // Circulation 2003. Vol. 107, № 3. P. 391–397.
13. Rutten F.H., Moons K.G., Cramer M.J. et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross-sectional diagnostic study // BMJ. 2005. Vol. 331. P. 1379–1382.
14. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // Circulation 2003. Vol. 107, № 11. P. 1514–19.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.