

Е.В. Макарова^{1*}, М.Л. Шония¹, Н.А. Любавина¹, Н.В. Меньков¹, С.Г. Сальцев¹,
Г.Н. Варварина¹, В.В. Новиков²

¹ ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», кафедра пропедевтики внутренних болезней, г. Нижний Новгород

² ФГБОУ ВПО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», кафедра молекулярной биологии и иммунологии, г. Нижний Новгород

КУРЕНИЕ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА: ЧАСТОТА, ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИЮ ЛЁГКИХ И СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ РАСТВОРИМЫХ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ

Резюме

Курение широко распространено среди лиц молодого возраста и является основным фактором риска ХОБЛ. В настоящей работе исследована распространённость курения у студентов-медиков, влияние его на функциональные параметры лёгких и сывороточное содержание растворимых форм молекул адгезии (CD50, CD54). Выявлено снижение ФЖЕЛ, ПСВ и МОС₂₅, а также повышение сывороточного уровня sCD54 у курящих студентов, что свидетельствует о формировании ранних бронхообструктивных нарушений и дисрегуляции в системе молекул адгезии у данной категории обследованных лиц.

Ключевые слова: CD-антигены, растворимые молекулы адгезии, ХОБЛ, курение.

Abstract

Smoking is widespread among young people and is a main risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. In this study we investigated the prevalence of smoking among medical students, its effect on lung function parameters and serum levels of soluble forms of adhesion molecules (CD50, CD54). We founded a reduction in FVC, PEF and MEF 25, and increased serum level of sCD54 in smoking students, indicating the early signs of airway obstruction and dysregulation in the system of adhesion molecules in these persons.

Key words: CD-antigens, soluble adhesion molecules, COPD, smoking.

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ФВД — функция внешнего дыхания, ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких, ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за 1 с, ПСВ — пиковая скорость выдоха, МОС₂₅, МОС₅₀ — мгновенная объёмная скорость при 25%, 50% ФЖЕЛ.

Курение является самым распространённым фактором риска ХОБЛ во всём мире [14]. Распространённость курения в России находится на высоком уровне и достигает в различных регионах 53–82% среди мужчин и 10–50% среди женщин [8]. Особую тревогу вызывает высокая частота курения среди молодых лиц в возрасте 18–19 лет, составляющая 47% среди молодых мужчин и 36% среди молодых женщин [8].

Вдыхание табачного дыма оказывает прямое повреждающее действие на лёгочную ткань, вызывает привлечение и активацию нейтрофилов и макрофагов, способствуя формированию хронического воспаления, которое является патогенетической основой ХОБЛ [14]. Ключевую роль в процессе миграции клеток из сосудистого русла в очаг повреждения или воспаления играют молекулы межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecules — ICAM), которые могут существовать в мембран-

ной и растворимой формах. Анализ литературных данных, проведённый Scott и Palmer [21], показал, что курение оказывает влияние на уровень растворимых молекул межклеточной адгезии (soluble intercellular adhesion molecules – sICAM), имеющее дозозависимый и обратимый характер. Однако в основном исследования проводились в группах пациентов с различными индуцированными курением заболеваниями, при которых также возможно развитие дисбаланса в системе молекул адгезии.

В настоящее время мало данных о содержании антигенов sICAM у молодых курильщиков, не имеющих заболеваний, ассоциированных с курением. Также недостаточно изучены функциональные показатели внешнего дыхания у курильщиков молодого возраста, с небольшим стажем курения. Вместе с тем эти аспекты важны для понимания механизмов влияния курения в молодом возрасте на процессы формирования ХОБЛ.

* Контакты. E-mail: e_makarowa@mail.ru. Телефон: (831) 245-32-68

Цель исследования: изучение частоты табакокурения у лиц молодого возраста, а также оценка его влияния на функциональные показатели внешнего дыхания и уровень растворимых молекул адгезии — sICAM-1 (sCD54), суммарного и олигомера, и sICAM-3 (sCD50).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 280 студентов Нижегородской государственной медицинской академии (НиЖГМА), из них 92 юноши и 188 девушек (средний возраст $19,8 \pm 1,2$ года). Проводилось анкетирование студентов с определением статуса курения, подсчётом индекса курения (пачка/лет), изучением причин и возраста начала курения, оценкой субъективных проявлений.

ФВД определяли у 51 студента (26 курильщиков и 25 некурящих). Исследование ФВД осуществлялось с помощью спирометра MicroLab с вычислением следующих показателей: ФЖЕЛ, ОФВ₁, модифицированный индекс Тиффно (соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ), ПСВ, МОС₂₅ и МОС₅₀. Оценивалось постбронходилатационное значение ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ. В сыворотке крови 44 студентов (20 курильщиков и 24 некурящих) определяли содержание антигенов sICAM-1 и sICAM-3 иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител ИКО-184 и ИКО-60, результаты представлены в условных единицах (U/ml) в виде Me [25;75]

Статистическая обработка результатов была выполнена в программе Statistica 6.0. При распределении, близком к нормальному, данные представлены в виде среднего и среднего квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$); в случае распределения, отличного от нормального, — в виде медианы и интерквартильного диапазона (Me [25p;75p]). Статистический анализ проводили с использованием критерия Манна–Уитни, критерия ранговой корреляции Спирмена, теста Колмогорова–Смирнова, Стьюдента, χ -квадрата. Математическая обработка результатов осуществлялась с применением пакета статистических программ Statistica 6.0. За уровень статистической значимости принималась величина $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным анкетирования студентов НиЖГМА, курильщики составили 18,9% от числа опрошенных. Частота курения среди юношей (32,6%) оказалась в 2,7 раза выше, чем среди девушек (12,2%). Полученные результаты, в основном, отражают общероссийскую ситуацию с распространённостью табакокурения в студенческой среде, которая по данным разных авторов варьирует от 23 до 32% [2, 3, 5]. Частота курения среди юношей НиЖГМА соответствует данным, полученным при исследовании молодых лиц, сопоставимых по возрасту, полу и уровню образования, в других регионах России (табл. 1). Доля курящих студенток НиЖГМА (12,2%) была несколько ниже, чем в большинстве других крупных рос-

сийских городов (13–27%), что оказало влияние и на общий средний показатель распространённости курения среди студентов академии. Выявленные различия можно связать с тем фактом, что в НиЖГМА в течение нескольких лет ведётся целенаправленная работа по профилактике и преодолению пагубной привычки.

Анализ литературных данных показал, что наиболее неблагоприятная ситуация складывается в профессионально-технических училищах и колледжах (табл. 1), где распространённость курения доходит до 67,6% среди юношей и 47% среди девушек, значительно превышая этот показатель в студенческой среде. Известна взаимосвязь приверженности курению с уровнем образования, потенциалом самореализации и другими социально-психологическими факторами [2, 8]. Студенты вузов, в том числе и НиЖГМА, демонстрируют более полную сформированность ценностных ориентиров, одним из которых является отношение к собственному здоровью, по сравнению с учащимися, получающими среднее профессиональное образование.

Возраст начала курения студентов НиЖГМА колебался в достаточно широком диапазоне. В большинстве случаев юноши пробовали первую сигарету в 8–9 лет, девушки в 13–16 лет; постоянное курение (не менее 1 сигареты в неделю) отмечалось в среднем с $14,3 \pm 2,7$ года, что согласуется с данными других исследователей (табл. 1). Таким образом, молодые люди, в основном, начинают ку-

Таблица 1. Распространённость курения среди молодежи в различных регионах

Целевая группа / город [источник литературы]	Возраст начала курения	Распространённость курения	
		юноши	девушки
Старшеклассники / Чебоксары, Москва и др. города [7]	11–12 лет	31,9%	23,2%
Старшеклассники / Новосибирск [1]	Мальчики 12,3–13,8 года; девочки 13,7–14,3 года	45–27%	19–27%
Студенты и старшеклассники / Оренбург [5]	Мальчики 7–15 лет; девочки 13–16 лет	29,8%	13,0%
Студенты и старшеклассники / Томск, Барнаул [2]	15 лет	26%	21%
Студенты медицинского вуза / Самара [3]	-	50–60%	14–17%
Учащиеся политехнического колледжа / Кемерово [4]	-	67,6%	40,7%
Учащиеся профессиональных училищ / Москва [6]	-	60%	47%

Таблица 2. Основные причины курения у студентов

Причина	Частота, %
Пример родственников/друзей	38,3
Любопытство	26,2
Привычка	23,5
Мода, удовольствие и др.	22,8
Снятие стресса	16,1

речь ещё в школе. Стаж курения колебался от 1 года до 8 лет (в среднем $5,4 \pm 2,5$ года), индекс курения составил $2,6 \pm 1,9$ пачка/лет.

Наиболее распространённые причины курения у студентов представлены в табл. 2; также для 27,5% опрошенных имело значение взаимодействие различных факторов. Анализ ответов респондентов показал значимость таких факторов, как влияние окружения, сложившийся стереотип поведения, любопытство и влечение к удовольствиям, которые отражают подражательный характер действий, внушаемость и зависимость, слабость волевых установок, характерные для курильщиков. Исследование влияния курения на систему органов дыхания показало, что жалобы на кашель, отделение мокроты и/или одышку предъявляли 20% курильщиков. В группе некурящих студентов на момент опроса субъективной симптоматики не отмечено.

Результаты изучения влияния курения на параметры ФВД представлены в табл. 3. Существенных нарушений функции лёгких у обследованных студентов не было выявлено. В то же время отдельные показатели (ФЖЕЛ, ПСВ и $МОС_{25}$) у курильщиков были достоверно ниже, чем у некурящих ($p = 0,027$; $p = 0,0038$ и $p = 0,002$ соответственно). Также отмечалась тенденция ($p = 0,103$) к снижению $ОФВ_1$ у курильщиков по сравнению с некурящими. Известно, что начало курения в подростковом возрасте ведёт к уменьшению возрастного прироста $ОФВ_1$ и «недоразвитию» этого показателя [8]. Кроме того, у 30,8% курильщиков и 8% некурящих студентов ($p = 0,035$) был выявлен «провал» на нисходящей части кривой «поток–объём», являющийся ранним признаком бронхообструктивных нарушений, который предшествует количественным изменениям ФВД [9]. При исследовании сывороточного содержания растворимых молекул адгезии у курильщиков по сравнению с некурящими студентами было обнаружено достоверное повы-

Таблица 3. Показатели ФВД студентов в зависимости от статуса табакокурения

Показатели ФВД, % от должного / группы	Некурящие	Курильщики
$ОФВ_1$	$94,8 \pm 6,3$	$91,1 \pm 3,3$
ФЖЕЛ	$87,5 \pm 9,0$	$80,3 \pm 5,9^*$
$ОФВ_1 / ФЖЕЛ$	$116,7 \pm 5,5$	$117,7 \pm 6,4$
ПСВ	$84,9 \pm 7,6$	$75,0 \pm 9,7^*$
$МОС_{25}$	$95,4 \pm 11,3$	$81,8 \pm 10,8^*$
$МОС_{50}$	$107,1 \pm 21,6$	$109,4 \pm 23,2$

* – различия достоверны при $p < 0,05$.

шение sICAM-1, олигомера и суммарного, а также тенденция к повышению sICAM-3 (табл. 4).

Молекулы адгезии играют важную роль в процессах межклеточного взаимодействия и рекрутирования клеток в очаг воспаления. Табакокурение вызывает нейтрофильную инфильтрацию лёгочной ткани [16], которая является морфологическим субстратом воспаления при ХОБЛ. Трансэндотелиальная миграция клеток представляет собой сложный многоступенчатый процесс, в который вовлечены межклеточные и сосудистые молекулы адгезии, их лиганды — интегрины и многие другие факторы [13, 17]. Курение способствует усилению ICAM-1/ $\beta 2$ -интегрин зависимого рекрутирования клеток воспаления в лёгкие [19]. При этом самым важным фактором, определяющим миграцию лейкоцитов, является регуляция эндотелиальной экспрессии ICAM-1. При исследовании экспрессии ICAM-1 клетками лёгочного эндотелия были получены различные данные. Ряд исследователей считает, что курение не влияет на экспрессию ICAM-1 сосудами бронхов [12]. Другие авторы [20] наблюдали у курильщиков значительное повышение экспрессии ICAM-1 эндотелием лёгочных сосудов. В клетках бронхиального эпителия мелких дыхательных путей, полученных от курильщиков, также выявлялся достоверно более высокий уровень м-РНК ICAM-1 по сравнению с некурящими [23]. Соответственно, было обнаружено и существенное увеличение высвобождения ICAM-1 с поверхности эпителия мелких дыхательных путей в культуре клеток у курильщиков по сравнению с некурящими.

Содержание растворимого ICAM-1 было изучено в различных биологических жидкостях — бронхоальвеолярной жидкости, мокроте, сыворотке крови. В бронхоальвеолярной лаважной жидкости содержание sICAM-1 было повышено у детей, находившихся в условиях пассивного курения [15], а у отдельных активных курильщиков наблюдалось 10-кратное увеличение этого антигена [18]. Вместе с тем, однократное воздействие сигаретного дыма не вызывало острого повышения уровня циркулирующего sICAM-1 [22], хотя у постоянных курильщиков большинство исследователей отмечают высокий уровень этого антигена в сыворотке крови [10, 11, 22, 24], что согласуется и с нашими данными. Растворимый антиген ICAM-1 не только участвует в процессах клеточной адгезии и миграции, но и рассматривается рядом авторов в качестве маркера воспаления [11]. Таким образом, высокий уровень сывороточного sICAM-1 может отражать индуцированное длительным табакокурением повреждение эпителия дыхательных путей, эндотелия сосудов и другие базовые патофизиологические процессы, лежащие в основе развития ХОБЛ и другой патологии у курильщиков. Полученные нами и другими научными группами результаты позволяют считать табакокурение непосредственной причиной системного повышения sICAM-1.

Таким образом, высокий уровень sICAM-1 в группе курящих студентов свидетельствует о дисрегуляции в сети молекул клеточной адгезии, являющейся патогенетическим звеном в развитии ХОБЛ.

Таблица 4. Содержание растворимых молекул адгезии в сыворотке крови студентов с различным статусом курения

Молекулы адгезии, условные единицы/мл / группы	Некурящие	Курильщики	ρ
sCD54 суммарный	65,7 [57,6;68,9]	85,4 [74,9;112,3]*	0,029
sCD54 олигомер	148,7 [133,6;157,8]	156,2 [126;551]*	0,038
sCD50	361,5 [340,9;413]	463,7 [361,7;651,7]	0,064

* – различия достоверны при $p < 0,05$.

Выводы

1. Распространённость табакокурения среди студентов НижГМА составила 18,9% (что несколько ниже среднероссийских показателей); индекс курения $3,0 \pm 1,9$ пачка/лет.
2. При исследовании ФВД в группе курящих студентов выявлено снижение по сравнению с некурящими показателей ФЖЕЛ, ПСВ и МОС₂₅, а также наличие субъективных симптомов поражения дыхательных путей (у 20% курильщиков). Это может свидетельствовать о формировании у молодых курильщиков ранних бронхообструктивных нарушений.
3. В группе курильщиков обнаружено повышение уровня растворимого антигена sICAM-1 (как суммарного, так и его олигомерной фракции) и тенденция к повышению sICAM-3 в сыворотке крови, что отражает индуцированную табакокурением дисрегуляцию в системе молекул адгезии и является патофизиологическим фактором формирования ХОБЛ.

Ⓐ

Список литературы

1. Денисова Д.В., Никитин Ю.П., Завьялова Л.Г. Курение в подростковом возрасте: распространённость и пятнадцатилетние тренды (популяционные исследования в г. Новосибирске, 1989–2003 гг.) // Кардиоваскулярная профилактика и терапия. 2009. № 3. С. 5–12.
2. Глухова Е.С., Щеглова Э.А. Исследования особенностей табакокурения как формы проявления выученной беспомощности в молодёжной среде // Вестн. Том. гос. ун-та. 2009. № 3 (29). С. 201–206.
3. Мокина Н.А., Аверина О.М. Оценка распространённости и статуса табакокурения среди студентов старших курсов медико-профилактического и лечебного факультетов СамГМУ // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 2, С. 497–550.
4. Нестеров Ю.И., Акинина М.В., Осипова А.А. Особенности распространённости табакокурения среди школьников и студентов // Здравоохранение РФ. 2006. № 2. С. 39–40.
5. Никитина О.В. Роль активного и пассивного табакокурения в формировании заболеваний органов дыхания у детей и подростков / О.В. Никитина. Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Оренбург, 2011. 28 с.
6. Рапопорт И.К., Бирюкова Е.Г. Особенности заболеваемости школьников и учащихся профессиональных училищ при завершении образования // Гигиена и санитария. 2007. № 1. С. 67–70.

7. Скворцова Е.С., Миронова И.А. Распространённость курения среди городских подростков-школьников России в 2003–2004 гг. // Профилактическая медицина. 2007. № 3. С. 18–22.
8. Хроническая обструктивная болезнь лёгких / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. 568 с.
9. Чучалин А.Г., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Клинические рекомендации по ранней диагностике хронической обструктивной болезни лёгких. Акция «Куришь? Проверь свои лёгкие». М.: АМА-Пресс, 2007. 64 с.
10. Blann A.D., Steele C., McCollum C.N. The influence of smoking on soluble adhesion molecules and endothelial cell markers // Thrombosis Research. 1997. Vol. 85. P. 433–438.
11. Blidberg K., Palmberg L., James A., Billing B., Henriksson E., Lantz A., Larsson K., Dahlén B. Adhesion molecules in subjects with COPD and healthy non-smokers: a cross sectional parallel group study // Respir Res. 2013. Vol. 14, № 1. P. 47.
12. Di Stefano A., Maestrelli P., Roggeri A., Turato G., Calabro S., Potena A., Mapp C.E., Ciaccia A., Covacev L., Fabbri L.M. Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1994. Vol. 149. P. 803–810.
13. Ganej, Stockley R. Mechanisms of neutrophil transmigration across the vascular endothelium in COPD // Thorax. 2012. Vol. 67, № 6. P. 553–561.
14. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Diseases, WHO. Updated, 2011.
15. Grigg J., Riedler J., Robertson C.F. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in the bronchoalveolar lavage fluid of normal children exposed to parental cigarette smoke // European Respiratory Journal. 1999. Vol. 13. P. 810–813.
16. MacNee W., Wiggs B., Belzberg A.S., Hogg J.C. The effect of cigarette smoking on neutrophil kinetics in human lungs // New England Journal of Medicine. 1989. Vol. 321. P. 924–928.
17. Muller W.A. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration // Annu. Rev. Pathol. 2011. Vol. 14. P. 323–344.
18. Rumalla A., Herndon B., Pyszczynski D., Suvarna P. Does pulmonary airway inflammation relate to intercellular adhesion molecule (ICAM-1) in bronchoalveolar lavage specimens? A pilot study // Molecular Medicine. 1997. Vol. 94. P. 186–189.
19. Schaberg T., Lauer C., Lode H., Fischer J., Haller H. Increased number of alveolar macrophages expressing adhesion molecules of the leukocyte adhesion molecule family in smoking subjects. Association with cell-binding ability and superoxide anion production // American Review of Respiratory Diseases. 1992. Vol. 146. P. 1287–1293.
20. Schaberg T., Rau M., Oerter R., Liebers U., Rahn W., Kaiser D., Witt C., Lode H. Expression of adhesion molecules in peripheral pulmonary vessels from smokers and nonsmokers // Lung. 1996. Vol. 174. P. 71–81.
21. Scott D.A., Palmer R.M. The influence of tobacco smoking on adhesion molecule profiles // Tobacco Induced Diseases. 2002. Vol. 1, № 1. P. 7–25.
22. Scott D.A., Todd D.H., Wilson R.F., Coward P.Y., Odell E.W., Poston R.N., Matthews J.P., Palmer R.M. The acute influence of tobacco smoking on adhesion molecule expression on monocytes and neutrophils and on circulating adhesion molecule levels in vivo // Addiction Biology. 2000. Vol. 5. P. 195–205.
23. Takizawa H., Tanaka M., Takami K., Ohtoshi T., Ito K., Satoh M., Okada Y., Yamazawa F., Umeda A. Increased expression of inflammatory mediators in small-airway epithelium from tobacco smokers // American Journal of Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology. 2000. Vol. 278. L906–L913.
24. Zoppini G., Targher G., Cacciatori V., Guerriero A., Muggeo M. Chronic cigarette smoking is associated with increased plasma circulating intercellular adhesion molecule 1 levels in young type 1 diabetic patients // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. P. 1871–1874.

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