

Особенности клинического течения ХОБЛ при метаболическом синдроме: роль системного воспаления

¹А.С. Рязанов, ²С.А. Киреев, ¹Н.Н. Еременко

¹ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва
ректор – член-корр. РАМН П.В. Глыбочко

²ФГУ Эндокринологический научный центр
директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов

Резюме. Развитие системного субклинического воспаления является ключевым звеном, связывающим хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и метаболический синдром (МС). Целью данного исследования было изучение параметров системного воспаления при ХОБЛ в сочетании с МС и без него. Пациенты с ХОБЛ были подразделены на 3 степени тяжести (GOLD, 2008). Было отмечено повышение уровней интерлейкинов-6 и 8, ФНО-α и неспецифических параметров воспаления – фибриногена и С-реактивного белка – во всех группах обследованных, однако более значимое повышение исследуемых параметров было зарегистрировано при сочетанной патологии. Таким образом, присоединение МС к ХОБЛ приводит к более высокому содержанию провоспалительных цитокинов и усилению системного воспаления. *Ключевые слова:* ХОБЛ, метаболический синдром, интерлейкин-6, интерлейкин-8, ФНО-α.

Resume. The development of systemic subclinical inflammation is a key element connecting COPD and metabolic syndrome. The purpose of our research comprised in analyzing the parameters of systemic inflammation in patients with COPD with and without metabolic syndrome. Patients with COPD were subdivided into 3 severity levels (GOLD, 2008), another group included patients with COPD combined with metabolic syndrome. We found an increase in levels of interleukin-6, and -8 TNF-α and non-specific parameters of inflammation (fibrinogen and C-reactive protein) in all groups; but more significant increase was registered in case of combination of the pathologies. Thus, combination of metabolic syndrome and COPD results in an increase in the number of proinflammatory cytokines and increase in systemic inflammation. *Key words:* COPD, metabolic syndrome, interleukin-6, interleukin-8, TNF-α.

Введение

Концепция системной воспалительной реакции, или системного воспаления, при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), относительно нова. Как подчеркивается в определениях заболевания, ХОБЛ характеризуется хроническим воспалением всех дыхательных путей. На ранних стадиях заболевания воспалительный процесс, чаще всего вызываемый ингаляцией табачного дыма, может быть обратимым. Однако со временем воспаление дыхательных путей становится хроническим, персистирующим, даже несмотря на прекращение курения. Основная локализация воспаления при ХОБЛ — малые дыхательные пути, но активное воспаление присутствует также и в крупных бронхах, и в легочной паренхиме, и в легочных сосудах [7]. При ХОБЛ часто отмечается повышение уровня маркеров воспаления в периферической крови: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, лейкоцитов, провоспалительных цитокинов — интерлейкинов 1 (ИЛ-1), 6 (ИЛ-6), 8 (ИЛ-8) и фактора некроза опухолей-α (ФНО-α).

Точные механизмы системного воспаления при ХОБЛ изучены недостаточно. Предполагается, что местное (т.е. бронхолегочное) и системное воспаление приводят к выходу стресс-индуцированных ци-

токинов и свободных радикалов из бронхолегочной системы в системную циркуляцию крови [3].

Развитие системного субклинического воспаления и является ключевым звеном, связывающим ХОБЛ и компоненты метаболического синдрома (МС) [7]. Важно, что интенсивность системной провоспалительной активации у пациентов с ХОБЛ хорошо коррелирует с риском возникновения МС [6] и сахарного диабета 2 типа (СД2) [9]. Примечательно, что в когорте пациентов с СД2 и сопутствующей ХОБЛ наблюдаются более высокие концентрации СРБ, фибриногена, ИЛ-6, ФНО-α [2], а также наименьший уровень плазменного альбумина по сравнению с лицами без обструктивных заболеваний легких, независимо от их пола и возраста [2].

Необходимо отметить, что при ХОБЛ наблюдается повышение содержания маркеров воспаления в крови даже в период клинической ремиссии [1, 5].

Таким образом, в настоящее время актуальна проблема анализа клинического течения рассматриваемого заболевания с позиций оценки интенсивности системного воспаления при ХОБЛ с сопутствующим МС.

Цель работы — изучить особенности клинического течения ХОБЛ и маркеры системного воспаления

Таблица 1

Средние значения уровней провоспалительных цитокинов у обследованных пациентов						Таблица 1
Цитокины (ед. измерения)	Группа ХОБЛ			Группа МС	группа ХОБЛ+МС	р
	I стадия	II стадия	III стадия			
ИЛ-6 (пг/мл)	5,84±3,8	6,70±39,2	4,68±79,15	2,94+0,75	10,5+1,7	р ₁ <0,05 р ₂ <0,005
ИЛ-8 (пг/мл)	2,41+0,37	3,21±23,1	3,54±23,2	5,4+0,9	14,1+2,56	р ₁ <0,05 р ₂ <0,005
ФНО-α (пг/мл)	11,71±8,62	12,075±1,49	7,34±22,52	11,2+0,06	29,4+2,9	р ₁ <0,05 р ₂ <0,005

p₁ – различия между группами 1 и 3; p₂ – различия между группами 2 и 3.

у больных с сопутствующим МС во время ремиссии основного заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 140 мужчин. Средний возраст обследованных составил 51,2±5,3 года. Средний показатель ИМТ – 25,9±5,3. Все пациенты были информированы о проведении исследования, выразили свое согласие и были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 45 пациентов с ХОБЛ (критерии GOLD, пересмотр 2008 г.). Длительность заболевания в среднем составляла 7,8±1,1 года. Индекс курящего человека – 30,7±9,8 пачка/лет. Во вторую группу вошли 39 пациентов с МС (критерии ВНОК, 2008 г.) Индекс курящего человека – 13,56±1,68 пачка/лет. Длительность заболевания в среднем составила 5,7±1,4 года. В третью – 36 пациентов с сочетанной патологией (ХОБЛ с МС). Длительность заболевания ХОБЛ составила 9,3±0,7 года, индекс курящего человека – 30,7±9,8 пачка/лет.

Пациенты первой группы были разделены на подгруппы в зависимости от стадии течения ХОБЛ (по показателям спирографии): первая подгруппа – пациенты с I стадией заболевания; вторая – со II и третья – с III стадией заболевания.

Для исследования интерлейкинов использовали сыворотку крови, определяя их содержание методом ИФА-анализа с использованием тест-системы «Цитокин» (Санкт-Петербург) по инструкции производителя. Регистрацию результатов проводили на горизонтальном фотометре ELx800 (США) при длине волны 450 нм. ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, С-реактивный белок плазмы крови определяли с использованием качественной и количественной методики. Качественно СРБ определяли по методике латекс-теста; в случае положительного результата определяли количественное содержание СРБ в плазме крови на автоматическом анализаторе «Araay» (США). Количественное определение содержания фибриногена в плазме крови производилось хронометрическим методом по Clauss на коагулометре. Забор крови осуществлялся натощак в утренние часы с 8.00 до 9.00.

Достоверность выявленных различий оценивалась по t-критерию Стьюдента со статистически значимой границей p<0,05. Для определения степени статистической связи между исследуемыми параметрами использовали корреляционный анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

Поскольку воспалительная реакция при ХОБЛ связана с нейтрофильной инфильтрацией в очаге воспаления при повышенной активности ИЛ-6, 8 и ФНО-α [2, 9], в нашей работе мы выбрали именно эти маркеры.

Согласно полученным результатам (табл. 1), у пациентов с ХОБЛ при всех исследуемых стадиях заболевания в фазу ремиссии наблюдается повышение активности провоспалительных цитокинов сыворотки крови.

Анализ содержания цитокинов в зависимости от тяжести ХОБЛ показал повышенное содержание ИЛ-6 при II стадии болезни, тогда как при III стадии концентрация ИЛ-6 значительно снижается (табл. 1). Это можно объяснить снижением синтеза цитокинов вследствие истощения белково-энергетических ресурсов при более тяжелом течении заболевания [1].

Уровень ИЛ-8 в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ имеет тенденцию к повышению независимо от стадии болезни.

При проведении корреляционного анализа было установлено, что содержание ИЛ-6, ИЛ-8 было тесно связано с длительностью заболевания и частотой его обострений (r=0,832, p<0,05; r=0,691, p<0,05 соответственно).

Отмечено более низкое содержание ФНО-α на III стадии заболевания, чем на второй (табл. 1). Была выявлена корреляционная связь между уровнем ФНО-α и стадией ХОБЛ (r=0,5838, p=0,001).

При анализе показателей цитокинов у пациентов с ХОБЛ были выявлены значительные колебания уровней ИЛ-6, поэтому независимо от стадии заболевания они были разделены на две подгруппы: подгруппа А – без активации ИЛ-6 (концентрация цитокина составила 2,83±4,03 пг/мл); подгруппа В – с активацией ИЛ-6 (уровень цитокина – 9,31±6,98 пг/мл).

У пациентов с ХОБЛ без активации системы цитокинов отмечались менее выраженные нарушения бронхиальной проходимости, чем у больных с активацией системы цитокинов: они имели более низкие показатели СРБ в плазме крови (0,08±0,12 мг/дл и 0,21±0,26 мг/дл соответственно). Уровень ФНО-α в обеих подгруппах имел тенденцию к повышению.

В подгруппу А вошли больные с I, реже со II стадией ХОБЛ и пациенты с редкими обострениями заболевания (не более трех в год); в подгруппу В – пациенты со II и III стадией ХОБЛ и частыми обострениями в течение года. По-видимому, это связано с более выраженной си-

Таблица 2

Средние значения уровней фибриногена и СРБ у обследованных пациентов					
Цитокины (ед. измерения)	Группа ХОБЛ			Группа МС	группа ХОБЛ+МС
	I стадия	II стадия	III стадия		
Фибриноген (г/л)	2,97±0,4	3,07±0,6	3,15±0,7	3,4±0,2	4,3±0,1
СРБ (мг/дл)	0,122±0,1	0,16±0,2	0,154±0,1	0,23±0,1	0,27±0,1

стемной воспалительной реакцией. Установленные особенности цитокинового статуса свидетельствуют о более выраженных и длительных нарушениях системного воспалительного ответа при III стадии ХОБЛ.

При анализе концентрации интерлейкинов наиболее выраженные патологические сдвиги с увеличением уровня провоспалительных цитокинов обнаружены у больных с сочетанием ХОБЛ и МС, что можно объяснить наличием у этих больных выраженного скопления абдоминальной жировой ткани, являющейся источником гиперпродукции данных цитокинов (табл. 1). Так, у больных с сочетанной патологией уровень ИЛ-6 был на 28%; ИЛ-8 — на 38% и ФНО-α — на 38,3% выше по сравнению с показателями у пациентов с изолированным МС. Все показатели были значимыми.

Неспецифические маркеры воспаления также претерпевали изменения, которые отражены в таблице 2. Как видно из данных, представленных в таблице, несмотря на то, что пациенты исследовались в стадию ремиссии ХОБЛ, у них сохранялись повышенные значения острофазовых белков воспаления.

Увеличение уровня фибриногена в плазме крови у больных с сочетанной патологией свидетельствует о возрастании риска обострения ХОБЛ.

В настоящее время накоплены данные о большом диагностическом и прогностическом значении С-ре-

активного белка при ХОБЛ. Этот белок коррелирует с течением данного заболевания — по его уровню в крови можно судить о завершенном обострении ХОБЛ или исходе заболевания [4]. Как видно из таблицы 2, большее значение СРБ отмечено при сочетанной патологии, что также свидетельствует о высоком риске обострений у таких больных.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы. Наличие системного воспаления у пациентов с ХОБЛ стабильного течения показано в метаанализе Gan W.Q. и соавт., где было рассмотрено 14 исследований, посвященных изучению маркеров системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких.

Выводы

1. Выраженность воспалительного ответа у пациентов с ХОБЛ увеличивается по мере прогрессирования заболевания.
2. Уровни маркеров системного воспаления у пациентов с ХОБЛ остаются повышенными и без обострения заболевания.
3. Сочетание хронической обструктивной болезни легких с метаболическим синдромомотягощает течение основного заболевания, что объясняется значительным повышением уровней провоспалительных цитокинов, в избытке секретируемых висцеральной жировой тканью.

Литература

1. Бархатова Д.А. Системное воспаление и состояние нутритивного статуса при хронической обструктивной болезни легких // Дисс. канд., Владивосток, 2009; 16.
2. Воронкова О.О. Состояние системы провоспалительных цитокинов и неспецифических маркеров воспаления у больных ХОБЛ и динамика их на фоне лечения бронхолитическими средствами // Дисс. канд., М., 2006; 112.
3. Прозорова Г.Г., Волкорезов И.А., Пашкова О.В. Особенности клинического течения ХОБЛ: роль системного воспаления // Прикладные информационные аспекты медицины 2009; 12(1): <http://www.vsmi.ac.ru/publ/regular.html>.
4. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть II. ХОБЛ и некардиальные поражения // РМЖ-2008, 5, <http://www.rmj.ru>.
5. Agusti A., Thomas A. Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease // Proc. Am. Thorac. Soc., 2006; 3(6): 478–481.
6. Barzilay J.I., Abraham L., Heckbert S.R. et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study // Diabetes 2001; 50(10): 2384–2389.
7. Dahl M.J., Vestbo P., Lange S.E. et al. Nordestgaard: C — reactive protein as a predictor of prognosis in COPD // Am. J. Resp. Crit. Care. Med. 2007; 175: 250–255.
8. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // Thorax 2004; 59: 574–580.
9. Rana J.S., Mittleman M.A., Sheikh J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women // Diab Care 2004; 27(10): 2478–2484.
10. Steven M., Opal M.D. and Vera A., DePalo M.D. Anti-Inflammatory Cytokines // CHEST 2000; 117: 1162–1172.

Рязанов А.С.	профессор, зав. курсом кардиологии кафедры семейной медицины ММА им. И.М. Сеченова E-mail: alexeydoc72@yandex.ru
Киреев С.А.	заместитель директора ФГУ ЭНЦ по развитию и инновациям E-mail: s1381967@mail.ru
Еременко Н.Н.	ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова E-mail: ernat@mail.ru