

# ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Шаповалова Т.Г., Волкова М.В., Шелобанова Н.В.

Кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Росздрава, г. Саратов

**Резюме.** У 56 больных хронической обструктивной болезнью легких III-IV стадий, 38 больных бронхиальной астмой тяжелого течения и 45 больных с сочетанием хронической обструктивной болезни легких III-IV стадий и бронхиальной астмы в периоде обострения заболеваний было изучено содержание в крови провоспалительных (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов, уровней молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1) и особенности нарушений сократительной функции миокарда методом доплерэхокардиографии. У больных с сочетанной патологией были выявлены наиболее высокие показатели провоспалительных цитокинов и молекул адгезии в крови, а также наиболее значимые признаки гипертрофии миокарда как правого, так и левого сердца, и снижение сократительной способности миокарда.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, бронхиальная астма, цитокины, молекулы клеточной адгезии, сократительная функция миокарда.

*Sharovalova T.G., Volkova M.V., Shelobanova N.V.*

## CYTOKINE PROFILE AND ADHESION MOLECULES IN THE PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE COMBINED WITH BRONCHIAL ASTHMA

**Abstract.** The study involved 56 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), stage III-IV, 38 patients with severe bronchial asthma (BA), and 45 patients with a combination of COPD stage III-IV and bronchial asthma at exacerbation period. In all the patients, we have measured blood levels of pro-inflammatory (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) and anti-inflammatory (IL-4) cytokines, amounts of cell adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1), along with assessment of contractile myocardial functional disorders by means of Doppler echocardiography. Highest rates of pro-inflammatory cytokines and adhesion molecules were found in the group of patients with combined pathology, along with most significant signs of myocardial hypertrophy, both in right and left heart compartments, accompanied by a decrease in contractile myocardial function. (*Med. Immunol.*, vol. 12, N 6, pp 553-558)

**Keywords:** COPD, bronchial asthma, cytokines, cell adhesion molecules, myocardial contractile function.

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) — два самостоятельных хронических заболевания респираторной системы, которые наиболее рас-

пространены среди населения. В структуре заболеваемости ХОБЛ занимает одно из лидирующих мест по числу дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и занимают четвертое место среди причин смерти [6, 9]. Бронхиальная астма (БА) также остается важнейшей проблемой внутренней медицины мирового значения ввиду тенденции к ее неуклонному распростра-

### Адрес для переписки:

Шаповалова Татьяна Германовна  
410000, г. Саратов, ул. Кутякова, 65, кв. 40

нению среди всех возрастных групп населения [3]. Согласно современным представлениям, ХОБЛ может сочетаться с БА [5]. В основе этих двух заболеваний лежит хроническое воспаление дыхательных путей, которое имеет выраженные различия [5]. Вместе с тем у больных БА, подвергающихся воздействию патогенных раздражителей, особенно табачного дыма, может с течением времени развиться смешанное (астмаподобное и ХОБЛ-подобное) воспаление, которое может способствовать более быстрому прогрессированию вентиляционных и гемодинамических расстройств [5]. Однако в настоящее время недостаточно изучены особенности вентиляционных сдвигов, а также изменений цитокинового профиля и уровней молекул клеточной адгезии при сочетании этих заболеваний.

**Цели и задачи работы.** Изучение особенностей изменений вентиляционных расстройств, цитокинового профиля и уровней «циркулирующих» адгезионных молекул у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с бронхиальной астмой.

## Материалы и методы

Обследовано 139 больных, которые находились на стационарном лечении в городском пульмонологическом центре Саратова (ММУ «Городская больница № 8») в 2007-2009 гг. Критерии включения: больные ХОБЛ II-IV стадий в стадии обострения (I группа – 56 чел.), больные бронхиальной астмой тяжелого течения в стадии обострения (II группа – 38 чел), больные с сочетанием ХОБЛ II-IV стадий и бронхиальной астмы тяжелого течения в стадии обострения (III группа – 45 чел.). Средний возраст обследованных составил  $49,9 \pm 5,2$  лет, из них мужчин было 107 чел., женщин – 32 чел. Критерии исключения из исследования включали наличие декомпенсированного хронического легочного сердца, персистирующих нарушений ритма (фибрилляции, трепетания предсердий), пневмонии.

Среди обследованных пациентов с ХОБЛ в основном были мужчины (54 чел.; 96,4%). Возраст пациентов был от 42 до 79 лет, преобладали люди трудоспособного возраста. Все больные были активными курильщиками со стажем курения  $34,98 \pm 0,93$  года. Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с критериями ATS/ERS (2004 г.) после проведения спирогра-

фического исследования в фазу стабильного течения болезни до настоящей госпитализации. Среди пациентов группы преобладали женщины (25 чел.), средний возраст составил  $51 \pm 2,3$  года, 14 чел. были курильщиками со стажем курения  $11 \pm 2,7$  лет. У 8 чел. был диагностирован атопический (АБА), у 10 чел. – неатопический (НБА) и у 20 чел. – смешанный вариант БА (СБА). В группе с сочетанной патологией мужчин было 40 чел., женщин – 5 чел., в возрасте от 45 до 72 лет (средний возраст  $53 \pm 1,6$  лет). Все пациенты были активными курильщиками сигарет со стажем курения  $29,72 \pm 1,3$  года. Средняя продолжительность ХОБЛ и БА составила 7,1 и 17,5 лет соответственно, а при сочетанной патологии – 3,2 года с момента присоединения клинических проявлений ХОБЛ к уже имеющейся у больного БА, в том числе у 10 чел. имела место АБА, у 15 чел. – НБА и у 20 чел. – СБА. Все пациенты, поступавшие в стационар, получали стандартную терапию, которая включала бронхолитики короткого и/или пролонгированного действия, ингаляционные (800-1200 мкг в сутки из расчета на будесонид) и системные глюкокортикостероиды (25-30 мг перорально и 60-120 мг внутривенно преднизолона), муколитики. При наличии признаков внутрибронхиальной инфекции пациентам с ХОБЛ назначалась антибактериальная терапия. Больные обследовались в динамике заболевания: в фазе обострения, на 2-4 сутки после госпитализации (I период) и в начале ремиссии, перед выпиской (II период), на 16-22 день. Контрольную группу составили клинически здоровые лица, без нарушений функции внешнего дыхания (ФВД), сопоставимые с больными по возрастному и половому составу (30 чел., средний возраст  $52 \pm 1,2$  года, из них мужчин – 20, женщин – 10). Кроме общеклинических были использованы специальные методы обследования. Исследование ФВД проводилось на автоматическом пневмотахометре «Eton-01» (Великобритания) с расчетом ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ПОС, МОС<sub>25-75</sub>, СОС<sub>75-85</sub>. Уровни цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8, TNFα) и циркулирующих адгезионных молекул (ICAM-1, VCAM-1) определяли в сыворотке крови на иммуноферментном анализаторе «Alfa Prime» фирмы «Meredith Diagnostics» (Великобритания, 2003). Для исследования молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1 в сыворотке крови использовались реактивы «Biolabo», «Bender Medsystems», «Dyasys» (Италия, 2007).

## Результаты и обсуждение

У больных ХОБЛ в периоде обострения были выявлены резкие нарушения бронхиальной проходимости. Так, ОФВ<sub>1</sub>, ПОС, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub> составили соответственно  $44,34 \pm 1,3\%$ ;  $47,25 \pm 0,9\%$ ,  $30,8 \pm 0,7\%$ ,  $28,35 \pm 1,1\%$ ,  $31,55 \pm 1,3\%$  от должной величины ( $p < 0,05$ ). К выписке эти показатели имели лишь небольшую тенденцию к увеличению, оставаясь значительно ниже должных величин. В I периоде обследования у больных ХОБЛ были увеличены уровни IL-4, IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$ , а также ICAM-1, VCAM-1 ( $p < 0,05-0,1$ ). К выписке уровни IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , ICAM-1, VCAM-1 в этой группе обследованных достоверно снижались, оставаясь однако достоверно более высокими в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ) (табл. 1), и только уровень IL-4 приходил к норме. У больных БА, как и у пациентов с ХОБЛ, при проведении спирометрии в периоде обострения были выявлены резкие нарушения бронхиальной проходимости, но к началу ремиссии показатели ФВД достоверно увеличивались, кроме МОС<sub>50-75</sub>, остававшегося сниженным у большинства пациентов с НБА и СБА. Уровни IL-4, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , ICAM-1, VCAM-1 в I периоде обследования также оказались повышенными ( $p < 0,05-0,001$ ), причем к выписке было отмечено значительное снижение только уровня IL-4 (в среднем в два раза). Уровни провоспалительных цитокинов во II периоде обследования также снижались, но все же оставались достоверно выше нормы. Уровни TNF $\alpha$  к выписке у больных АБА не отличались от контрольной величины, однако у пациентов с НБА и СБА они оставались повышенными. К выписке у больных БА всех вариантов уровни ICAM имели только тенденцию к снижению, VCAM – достоверно уменьшались. Вместе с тем уровни циркулирующих адгезионных молекул во II периоде обследования оставались значительно выше контрольных величин (табл. 1). Таким образом, существенной разницы уровней провоспалительных цитокинов и циркулирующих молекул адгезии у пациентов с неатопическим и смешанным вариантами БА в обоих периодах обследования выявлено не было, в отличие от противовоспалительного цитокина IL-4, уровни которого во всех трех подгруппах пациентов (АБА, НБА и СБА) хотя и достоверно уменьшались на фоне лечения, но все же не достигали нормальных значений. Кроме того, у па-

циентов с АБА была отмечена более выраженная положительная динамика уровней TNF $\alpha$ .

В группе больных с сочетанной патологией снижение скоростных показателей выдоха нарушения было наиболее резким, причем ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>25</sub> достоверно различались не только контролем, но и соответствующими показателями у больных БА и ХОБЛ. В I периоде обследования у больных с сочетанием ХОБЛ и БА обращало на себя внимание значительное увеличение уровней IL-4, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , ICAM-1, VCAM-1. Характерно, что при варианте ХОБЛ + АБА уровень IL-4 был выше, чем при ХОБЛ + НБА и ХОБЛ + СБА. Напротив, уровни IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$  были более высокими при ХОБЛ + НБА и ХОБЛ + СБА. Кроме того, уровни провоспалительных цитокинов и TNF $\alpha$  при сочетанной патологии были несколько выше, чем при ХОБЛ или БА, однако различия не достигали уровня статистической достоверности. Обращали на себя внимание и достоверно более высокие уровни ICAM-1 у больных с сочетанной патологией в сравнении с пациентами с ХОБЛ и с БА ( $p < 0,05$ ). Во II периоде обследования, перед выпиской больных из стационара, уровни IL-4, IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$  и молекул адгезии у всех обследованных пациентов оставались выше нормы, особенно у больных ХОБЛ + НБА и ХОБЛ + СБА ( $p < 0,05-0,001$ ) (табл. 1), кроме IL-4, который был несколько выше у пациентов ХОБЛ + АБА ( $p > 0,05$ ). Напротив, у пациентов с ХОБЛ + АБА на фоне лечения была отмечена более выраженная положительная динамика провоспалительных цитокинов и внутрисосудистых циркулирующих адгезионных молекул VCAM-1. Обращало на себя внимание, что уровни циркулирующих адгезионных молекул ICAM-1 у больных с сочетанной патологией даже в периоде дебюта ремиссии легочных заболеваний были достоверно выше, чем у больных ХОБЛ ( $p < 0,05$ ), особенно при ХОБЛ + НБА и ХОБЛ + СБА.

Наиболее выраженные нарушения бронхиальной проходимости были выявлены у больных с сочетанной патологией. Так, в периоде обострения у пациентов с ХОБЛ и ХОБЛ + БА достоверно различались значения односекундного выдоха и МОС<sub>25-50</sub>; при сравнении БА и ХОБЛ + БА – ОФВ<sub>1</sub>, ПОС и МОС<sub>25</sub>. После курса лечения (II период) у больных БА показатели бронхиальной проходимости, напротив, были лучше в сравне-

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ ЦИТОКИНОВ И «ЦИРКУЛИРУЮЩИХ» МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ, БА И ХОБЛ + БА

Группы обследованных	IL-4		IL--6		IL--8		TNF $\alpha$		ICAM-1		VCAM-1	
	I пер	II пер	I пер	II пер	I пер	II пер	I пер	II пер	I пер	II пер	I пер	II пер
Контроль	250 $\pm$ 12		260 $\pm$ 11		210 $\pm$ 14		52 $\pm$ 7		5 $\pm$ 0,4		5 $\pm$ 0,3	
ХОБЛ, n = 56	403 $\pm$ 11*	200 $\pm$ 25 **	726 $\pm$ 9*	389 $\pm$ 7* **	649 $\pm$ 11*	399 $\pm$ 10* **	128 $\pm$ 7*	78 $\pm$ 3***	19 $\pm$ 1,2*	11 $\pm$ 0,3* **	23 $\pm$ 0,9*	11 $\pm$ 0,3* **
ХОБЛ + АБА, n = 10	503 $\pm$ 12*	437 $\pm$ 8	762 $\pm$ 10	473 $\pm$ 11	778 $\pm$ 12	387 $\pm$ 9	366 $\pm$ 5	95 $\pm$ 4	29 $\pm$ 1,9* <sub>v, \lambda</sub>	19 $\pm$ 0,7* <sub>** , v</sub>	21 $\pm$ 0,3	13 $\pm$ 0,5
ХОБЛ + НБА, n = 15	465 $\pm$ 12*	413 $\pm$ 9	873 $\pm$ 12	510 $\pm$ 12	807 $\pm$ 12	504 $\pm$ 11	375 $\pm$ 7*	95 $\pm$ 5	33 $\pm$ 2,1*; <sub>v, \lambda</sub>	18 $\pm$ 0,5* ** , v	22 $\pm$ 0,5	15 $\pm$ 0,3
ХОБЛ + СБА, n = 20	480 $\pm$ 14	421 $\pm$ 10	840 $\pm$ 11	498 $\pm$ 9	794 $\pm$ 11	503 $\pm$ 12	375 $\pm$ 8*	96 $\pm$ 4	30 $\pm$ 1,8; <sub>\lambda</sub>	19 $\pm$ 0,4, <sub>v</sub>	21 $\pm$ 0,7	15 $\pm$ 0,4
АБА, n = 8	781 $\pm$ 16*	348 $\pm$ 7* **	528 $\pm$ 7*	394 $\pm$ 8* **	492 $\pm$ 8*	369 $\pm$ 8* **	118 $\pm$ 5*	87 $\pm$ 17	22 $\pm$ 0,9*	16 $\pm$ 1,2*	23 $\pm$ 1,2*	15 $\pm$ 1,3***
НБА, n = 15	785 $\pm$ 13*	352 $\pm$ 8* **	525 $\pm$ 8*	372 $\pm$ 7* **	472 $\pm$ 7*	375 $\pm$ 9* **	117 $\pm$ 7*	89 $\pm$ 10*	21 $\pm$ 0,7*	16 $\pm$ 1,1*	23 $\pm$ 0,9*	15 $\pm$ 1,1* **
СБА, n = 20	791 $\pm$ 14*	356 $\pm$ 7* **	499 $\pm$ 7*	353 $\pm$ 8* **	464 $\pm$ 7*	377 $\pm$ 8* **	116 $\pm$ 9*	89 $\pm$ 9*	22 $\pm$ 0,8*	17 $\pm$ 0,9*	23 $\pm$ 0,7*	15 $\pm$ 0,7* **

Примечание. \* – различие с контролем достоверно,  $p < 0,05$ -0,01-0,001; \*\* – различие между I и II периодами достоверно,  $p < 0,05$ ; v – различие между ХОБЛ и ХОБЛ + БА достоверно,  $p < 0,05$ ;  $\lambda$  – различие между БА и ХОБЛ + БА достоверно;  $p < 0,05$ .

нии с ХОБЛ и ХОБЛ + БА, что свидетельствовало о более значимом обратимом компоненте бронхообструкции у больных тяжелой БА. При сравнении цитокинового профиля в группах ХОБЛ и БА было выявлено различие уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Так, если при БА был выше уровень IL-4, то при ХОБЛ – IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , что согласуется с литературными данными [4, 8]. Вместе с тем и у больных тяжелой БА в обоих периодах обследования были отмечены уровни провоспалительных цитокинов, превышающие контрольные значения. При сочетанной патологии в периоде обострения уровни IL-4 (особенно при ХОБЛ + АБА) были выше нормы, однако в меньшей степени, чем при БА. Уровни провоспалительных цитокинов были более высокими в сравнении с больными БА, в том числе и перед выпиской, особенно у пациентов ХОБЛ + НБА и ХОБЛ+СБА. При сравнении групп БА + ХОБЛ и ХОБЛ при сочетанной патологии также были установлены более высокие уровни и провоспалительных, и противовоспалительных цитокинов. Таким образом, по характеру воспаления тяжелые формы ХОБЛ и БА сближаются, причем при сочетании этих болезней выраженность воспаления еще более возрастает, особенно при вариантах ХОБЛ + НБА и ХОБЛ + СБА. Так, даже в периоде дебюта ремиссии уровни провоспалительных цитокинов, а также TNF $\alpha$  в этих группах, были достоверно выше не только в сравнении с контролем, но и с группами ХОБЛ и БА. В пользу этого предположения свидетельствуют и высокие уровни циркулирующих адгезионных молекул ICAM-1 у пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА в обоих периодах обследования. Согласно литературным данным, экспрессию молекул клеточной адгезии контролируют IL-4 и TNF $\alpha$  [8]. С другой стороны, циркулирующие адгезионные молекулы способствуют миграции и закреплению клеток воспаления на эндотелии, при этом ICAM-1 способствуют закреплению преимущественно нейтрофилов, базофилов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов, а VCAM-1 – базофилов, эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов, но не нейтрофилов [7]. Поскольку в нашем исследовании во всех группах были установлены высокие уровни циркулирующих молекул адгезии, причем в обоих периодах обследования, можно предположить наличие смешанного воспаления, в том числе с участием не только эозинофилов, базофилов, лимфо-

цитов, но и нейтрофилов при тяжелой БА и при сочетанной патологии, без существенной разницы между группами ХОБЛ + АБА, ХОБЛ + НБА и ХОБЛ + СБА.

## Заключение

Изменения цитокинового профиля при тяжелых формах ХОБЛ и БА имеют сходный характер, однако наиболее высокие уровни провоспалительных цитокинов и циркулирующих молекул адгезии были выявлены при сочетании ХОБЛ с неатопическим и смешанным вариантами БА, причем как в обострении, так и в дебюте ремиссии. Напротив, при сочетании ХОБЛ и АБА наиболее значимо повышался уровень противовоспалительного цитокина IL-4, причем преимущественно в периоде обострения легочных заболеваний. Кроме того, на фоне лечения у больных с ХОБЛ и АБА имела место более выраженная положительная динамика уровней провоспалительных цитокинов и циркулирующих адгезионных молекул в сравнении с ХОБЛ и НБА, ХОБЛ и СБА.

## Список литературы

1. Алиева К.М., Ибрагимова М.И., Масуев К.А. Ремоделирование и диастолическая дисфункция правого желудочка у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста // Пульмонология. – 2007. – № 5. – С. 80-83.
2. Викторова И.А., Голошубина В.В. Изменения кардиогемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких // Профилактика и укрепление здоровья. – 2007. – № 4. – С. 16-20.
3. Ненашева Н.М. Контроль над бронхиальной астмой и возможности его достижения // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 91-96.
4. Прибылов С.А. Провоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. 10, № 1. – С. 25-28.
5. Шмелев Е.И. Бронхиальная астма в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: стратегические проблемы терапии // Consilium medicum. – 2006. – № 1. – С. 25-30.
6. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5-14.

7. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 672-688.

8. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 34. – P. 50-59.

9. Petty T.L. Definition, epidemiology, course, and prognosis of COPD // Clin. Cornerstone. – 2003. – Vol. 5, N 1. – P. 1-10.

*поступила в редакцию 20.11.2009  
отправлена на доработку 11.01.2010  
принята к печати 28.06.2010*