

# Изучение уровней биомаркеров системного воспаления у больных хроническим обструктивным заболеванием легких во взаимосвязи с выраженностью одышки и показателями качества жизни пациентов

Бен Аммар Сауссен<sup>1</sup>, О.С. Комиссарова<sup>2</sup>, Н.В. Кича<sup>2</sup>, Л.В. Черкашина<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования

<sup>3</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

**Цель исследования:** изучение уровней биомаркеров системного воспаления (ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ ) у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) во взаимосвязи с выраженностью одышки и показателями воздействия заболевания на качество жизни пациентов. **Материалы и методы.** В исследовании задействовано 120 больных ХОЗЛ: 115 мужчин и 5 женщин (средний возраст – 58,5±4,1 года). Все пациенты были активными курильщиками. Больные находились на стационарном лечении по поводу обострения ХОЗЛ в Харьковском городском пульмонологическом центре. Диагностика и лечение пациентов выполнены в соответствии с действующими клиническими протоколами. **Результаты.** Взаимосвязь между степенью выраженности одышки и уровнем биомаркеров системного воспаления характеризуется волнообразным характером уровня содержания биомаркеров системного воспаления, что свидетельствует об их различной патогенетической значимости на этапах развития ХОЗЛ.

**Заключение.** Выявлено, что характер и выраженность изменений уровней биомаркеров системного воспаления взаимосвязано со степенью выраженности одышки и показателями влияния ХОЗЛ на качество жизни пациентов. Анализ относительных показателей ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  во взаимосвязи со степенью одышки выявил, что при 2-й степени выраженности одышки более информативным является увеличение (в 1,5 раза) содержания ФНО- $\alpha$ , а при 3-й степени – повышение (в 1,4 раза) уровня содержания в крови ИЛ-8. Выявлено, что нарастание влияния ХОЗЛ на качество жизни пациентов характеризуется устойчивой тенденцией увеличения содержания в крови ИЛ-8 при относительно стабильном уровне ФНО- $\alpha$ .

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, биомаркеры воспаления.

## The study of biomarkers of systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the relationship with the severity of shortness of breath and indicators of the quality of life of patients

Ben Ammar Saussen, O.S. Komissarova, N.V. Kicha, L.V. Cherkashin

**The objective:** to study the levels of biomarkers of systemic inflammation (IL-8 and TNF- $\alpha$ ) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in conjunction with the severity of shortness of breath and indicators of the impact of the disease on the quality of life of patients. **Materials and methods.** The study involved 120 patients with COPD: 115 men and 5 women (average age – 58.5 ± 4.1 years). All patients were active smokers. Patients were hospitalized for exacerbation of COPD in the Kharkov city pulmonology center. Diagnosis and treatment of patients is performed in accordance with current clinical protocols.

**Results.** The relationship between the severity of dyspnea and the level of biomarkers of systemic inflammation is characterized by the undulating character of the level of biomarkers of systemic inflammation, which indicates their different pathogenetic significance at the stages of development of COPD. **Conclusion** It was revealed that the nature and severity of changes in the levels of biomarkers of systemic inflammation is interrelated with the severity of shortness of breath and indicators of the influence of COPD on the quality of life of patients. An analysis of the relative indices of IL-8 and TNF- $\alpha$  in relation to the degree of dyspnea revealed that with a 2nd degree of severity of dyspnea, an increase (1.5 times) in the content of TNF- $\alpha$  is more informative, and with a 3rd degree, an increase (1.4 times) the level of blood levels of IL-8. It was revealed that the increasing influence of COPD on the quality of life of patients is characterized by a stable tendency to an increase in the blood content of IL-8 with a relatively stable level of TNF- $\alpha$ .

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, inflammatory biomarkers.

## Вивчення рівнів біомаркерів системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у взаємозв'язку з виразністю задишки та показниками якості життя

Бен Аммар Сауссен, О.С. Комісарова, Н.В. Кіча, Л.В. Черкашина

**Мета дослідження:** вивчення рівнів біомаркерів системного запалення (ІЛ-8 і ФНП- $\alpha$ ) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) у взаємозв'язку з виразністю задишки і показниками впливу захворювання на якість життя пацієнтів.

**Матеріали та методи.** У дослідженні задіяно 120 хворих на ХОЗЛ: 115 чоловіків і 5 жінок (середній вік – 58,5±4,1 року). Усі пацієнти були активними курцями. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні з приводу загострення ХОЗЛ у Харківському міському пульмонологічному центрі. Діагностика і лікування пацієнтів виконані відповідно до чинних клінічних протоколів.

**Результати.** Взаємозв'язок між ступенем виразності задишки і рівнем біомаркерів системного запалення характеризується хвилюватим характером рівня змісту біомаркерів системного запалення, що свідчить про їх різну патогенетичну значущість на етапах розвитку ХОЗЛ.

**Заключення.** Виявлено, що характер і виразність змін рівнів біомаркерів системного запалення взаємопов'язане зі ступенем виразності задишки і показниками впливу ХОЗЛ на якість життя пацієнтів. Аналіз відносних показників ІЛ-8 і ФНП- $\alpha$  у взаємозв'язку зі ступенем задишки виявив, що при 2-у ступені виразності задишки більш інформативним є збільшення (в 1,5 разу) вмісту ФНП- $\alpha$ , а при 3-му ступені – підвищення (в 1,4 разу) рівня вмісту в крові ІЛ-8. Виявлено, що наростання впливу ХОЗЛ на якість життя пацієнтів характеризується стійкою тенденцією збільшення вмісту в крові ІЛ-8 при відносно стабільному рівні ФНП- $\alpha$ .

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, біомаркери запалення.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является одной из ведущих причин инвалидности и смертности во всем мире, представляет экономическую и социальную проблему. Эпизоды обострений ХОЗЛ играют существенную роль в увеличении заболеваемости, смертности и затрат на лечение. Частое развитие обострений у больных ХОЗЛ приводит к более низкому качеству жизни [9], быстрому снижению функции легких и прогрессированию ХОЗЛ [5]. Тяжелое обострение заболевания, приводящее к острой дыхательной недостаточности, является основной причиной смерти больных ХОЗЛ [6].

В настоящее время изучение уровней биомаркеров стало новым инструментом ведения больных ХОЗЛ [3], однако по мере накопления данных возникло много сложностей по их интерпретации, воспроизводимости и корреляции с клиническими параметрами течения ХОЗЛ [8]. Концепция системного воспаления у больных ХОЗЛ относительно нова. Как подчеркивается в определении, ХОЗЛ характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей. На ранних стадиях заболевания воспалительный процесс, который чаще всего вызывается ингаляцией табачного дыма, может быть обратимым. Однако со временем воспаление дыхательных путей становится хроническим, персистирующим, даже после прекращения курения [4]. При ХОЗЛ часто выявляют повышение уровня маркеров воспаления в периферической крови (С-реактивный белок – СРБ, фибриноген, лейкоциты, провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухолей – ФНО-α). Точные механизмы системного воспаления при ХОЗЛ в настоящее время изучены недостаточно.

**Цель исследования:** изучение уровней биомаркеров системного воспаления (ИЛ-8 и ФНО-α) у больных ХОЗЛ во взаимосвязи с выраженностью одышки и показателями воздействия заболевания на качество жизни пациентов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Используя международные классификационные подходы (gold, 2011-2013) [7] к формированию групп лечения пациентов, осуществляют стратификацию больных по степени ограничения скорости воздушного потока, степени выраженности одышки и влияния ХОЗЛ на показатели качества жизни пациентов. В исследовании задействовано 120 больных ХОЗЛ: 115 мужчин и 5 женщин (средний возраст – 58,5±4,1 года). Все пациенты были активными курильщиками.

### Критерии исключения:

- бронхиальная астма,
- перенесенный инфаркт миокарда,
- АВ-блокада II–III степени,
- врожденные и приобретенные пороки сердца,
- острые нарушения мозгового кровообращения.

Больные находились на стационарном лечении по поводу обострения ХОЗЛ в Харьковском городском пульмонологическом центре. ХОЗЛ II стадии была диагностирована у 34 (28,3%) больных, III стадии – у 55 (45,8%), IV стадии – у 31 (25,8%). Диагностика и лечение пациентов выполнены в соответствии с действующими клиническими протоколами [1]. Для оценки функции внешнего дыхания были проанализированы динамика объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ. Измерения проводили на спирометре MS-22 (Венгрия). Определяли следующие скоростные показатели: ОФВ1 – объем воздуха, выдыхаемый за первую секунду при максимально быстром выдохе (выражается в процентах от ФЖЕЛ). Рассчитывали специальный индекс, представляющий отношение ОФВ1/ФЖЕЛ ( $FEV1/FVC=Index\ Gaenslar!$ ); МОС25 – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25,0% ФЖЕЛ, аналогично МОС50 и МОС75. Уровень ИЛ-8 и ФНО-α в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка проведена методами вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel», «Statistica» с помощью одностороннего критерия Стьюдента (t) [2]. Данные представлены в абсолютных и относительных величинах, для которых рассчитаны средние значения (M), средняя ошибка среднего значения ( $\pm m$ ), отличия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ уровней ИЛ-8 в зависимости от выраженности одышки у больных ХОЗЛ не выявил достоверного ( $p \leq 0,05$ ) увеличения содержания этого биомаркера системного воспаления при увеличении выраженности одышки: при 1-й степени одышки уровень ИЛ-8 составлял  $8,1 \pm 1,1$  пг/см<sup>3</sup>, при 2-й степени –  $7,3 \pm 0,9$  пг/см<sup>3</sup>, при 3-й степени –  $11,4 \pm 1,6$  пг/см<sup>3</sup> ( $p > 0,05$ ). В то же время уровень содержания в крови ФНО-α достоверно увеличивался уже при 2-й

Таблица 1

**Уровень биомаркеров системного воспаления в зависимости от выраженности одышки (по шкале mMRC) у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких, пг/см<sup>3</sup>**

Степень тяжести ХОЗЛ		Степень выраженности одышки			
		0-1-я	2-я	3-я	4-я
ХОЗЛ II	абс. число	13	17	4	-
	ИЛ-8	$5,3 \pm 0,8$	$5,3 \pm 0,6$	$8,7 \pm 1,7^a$	-
	ФНО-α	$0,08 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,02$	-
ХОЗЛ III	абс. число	26	13	12	4
	ИЛ-8	$10,2 \pm 1,7$	$10,6 \pm 1,7$	$10,0 \pm 1,9$	$9,00 \pm 1,4$
	ФНО-α	$0,08 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,1^a$	$0,08 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$
ХОЗЛ IV	абс. число	-	2	13	16
	ИЛ-8	-	$5,1 \pm 0,01$	$15,7 \pm 3,8^a$	$10,4 \pm 1,2$
	ФНО-α	-	$0,08 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,01$
Всего	абс. число	39	32	29	20
	ИЛ-8	$8,1 \pm 1,1$	$7,3 \pm 0,9$	$11,4 \pm 1,6^a$	$10,4 \pm 1,1$
			$9,9 \pm 0,7$		
	ФНО-α	$0,08 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,03^a$	$0,07 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,01$
$0,1 \pm 0,04$					

Примечание: <sup>a</sup> – достоверность различий при  $p \leq 0,05$  между показателями в зависимости от выраженности одышки.

Уровень биомаркеров системного воспаления в зависимости от воздействия заболевания на качество жизни (по шкале CAT<sup>4</sup>) и степени хронического обструктивного заболевания легких, пг/см<sup>3</sup>

Степень тяжести ХОЗЛ		Оценка воздействия заболевания на качество жизни пациента			
		0÷10 баллов	11÷20 баллов	21÷30 баллов	31÷40 баллов
ХОЗЛ II	абс. число	13	21	-	-
	ИЛ-8	5,3±0,8	6,7±0,7	-	-
	ФНО-α	0,08±0,01	0,07±0,01	-	-
ХОЗЛ III	абс. число	26	18	11	-
	ИЛ-8	10,2±1,7	12,3±1,8	7,7±0,3	-
	ФНО-α	0,08±0,01	0,08±0,01	0,25±0,1 <sup>a</sup>	-
ХОЗЛ IV	абс. число	-	3	22	6
	ИЛ-8	-	7,6±0,02	9,9±1,1	16,1±5,4 <sup>a</sup>
	ФНО-α	-	0,08±0,01	0,09±0,01	0,08±0,001
Всего	n	39	42	33	6
	ИЛ-8	8,1±1,1	8,6±0,9	9,2±0,8	16,1±5,4 <sup>a</sup>
	ФНО-α	0,08±0,001	0,07±0,01	0,10±0,01 <sup>a</sup>	0,08±0,01
			0,10±0,04		

Примечание: <sup>a</sup> – достоверность различий при  $p \leq 0,05$  между показателями в зависимости от оценки воздействия ХОЗЛ на показатели качества жизни.

степени выраженности одышки (0,14±0,03 пг/см<sup>3</sup>) и был нестабильным: уменьшался до 0,07±0,01 пг/см<sup>3</sup> при 3-й степени и вновь повышался при 4-й степени выраженности одышки до 10,4±1,1 пг/см<sup>3</sup>.

Выявлено, что при ХОЗЛ II уровни биомаркеров достоверно не отличались и не были взаимосвязаны со степенью выраженности одышки, тогда как при ХОЗЛ III достоверно (по сравнению с больными с 1-ю степенью выраженности одышки) увеличивался уровень содержания ФНО-α (до 0,25±0,1 пг/см<sup>3</sup>;  $p \leq 0,05$ ). В то же время у пациентов с ХОЗЛ IV при наличии 3–4 степени выраженности одышки выявлено достоверное увеличение уровня содержания в крови ИЛ-8 (до 15,7±3,8 пг/см<sup>3</sup>) при неизменном уровне в крови ФНО-α.

Анализ относительных показателей ИЛ-8 и ФНО-α во взаимосвязи со степенью одышки выявил, что при 2-й степени выраженности одышки более информативным является увеличение (в 1,5 раза) содержания ФНО-α, а при 3-й степени – увеличение (в 1,4 раза) уровня содержания в крови ИЛ-8 (рис. 1). Таким образом, взаимосвязь между степенью выраженности одышки и уровнем биомаркеров системного воспаления характеризуется волнообразным характером уровня содержания биомаркеров системного воспаления и, по видимому, свидетельствует об их различной патогенетической значимости на этапах развития ХОЗЛ.

Из приведенного выше следует, что при ХОЗЛ III неблагоприятным биомаркером одышки является повышение (тройкратное) уровня ФНО-α, тогда как при ХОЗЛ IV неблагоприятным биомаркером одышки является повышение (тройкратное) уровня ИЛ-8 в крови.

Анализ уровней ИЛ-8 в зависимости от степени воздействия ХОЗЛ на качество жизни выявил достоверное ( $p \leq 0,05$ ) увеличение содержания этого биомаркера системного воспаления при снижении качества жизни (в балльной системе – более 20 баллов) только у пациентов с ХОЗЛ III и ХОЗЛ IV. Так, при ХОЗЛ III это проявлялось увеличением содержания ФНО-α до 0,25±0,1 пг/см<sup>3</sup>, а при ХОЗЛ IV – увеличением содержания ИЛ-8 до 16,1±5,4 пг/см<sup>3</sup>.

Выявлено, что нарастание влияния ХОЗЛ на качество жизни пациентов характеризуется устойчивой тенденцией увеличения содержания в крови ИЛ-8 при относительно стабильном уровне ФНО-α (табл. 2).

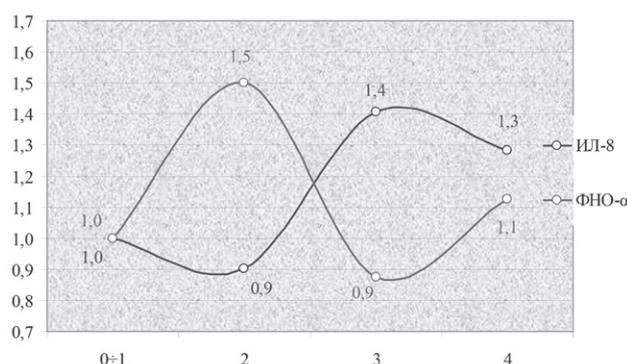


Рис. 1. Относительные уровни биомаркеров системного воспаления в зависимости от выраженности одышки (по шкале mMRC) у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких

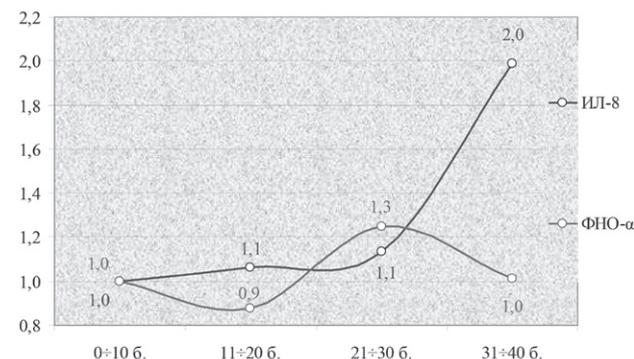


Рис. 2. Относительные уровни биомаркеров системного воспаления в зависимости от воздействия заболевания на качество жизни (по шкале CAT<sup>4</sup>) у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких

Анализ относительных показателей ИЛ-8 и ФНО-α во взаимосвязи с показателями воздействия ХОЗЛ на качество жизни пациентов выявил, что лишь при значительном (более 30 баллов) влиянии отмечаются достоверные изменения

Уровень биомаркеров системного воспаления в зависимости от группы дифференцированной терапии (по gold, 2011)

Биомаркеры системного воспаления	Терапевтические группы пациентов		
	Клиническая группа «В», n=22	Клиническая группа «С», n=38	Клиническая группа «D», n=60
ИЛ-8, пг/см <sup>3</sup> ; n = 0÷10 пг/мл	6,7±0,7	8,2±1,2	11,1±1,0 <sup>a</sup>
ФНО-α, пг/см <sup>3</sup> ; n = 0÷6 пг/мл	0,07±0,001	0,08±0,001	0,16±0,05 <sup>a</sup>

Примечания: <sup>a</sup> – значимые различия показателя в сравнении с предыдущей группой пациентов, при p≤0,05.

уровней биомаркеров системного воспаления: увеличение содержания ИЛ-8 (практически в два раза) и «нормализация» повышенного уровня содержания в крови ФНО-α (рис. 2).

Таким образом, взаимосвязь между воздействием ХОЗЛ на показатели качества жизни пациентов и уровнем биомаркеров системного воспаления проявляется лишь при ХОЗЛ IV повышением уровня ИЛ-8 на фоне возрастания влияния болезни на повседневную жизнедеятельность пациентов.

Анализ уровней биомаркеров системного воспаления в зависимости от группы дифференцированной терапии (по gold, 2011) выявил, что клинические группы «В» и «С» достаточно однородны и не отличаются между собой как по уровню ИЛ-8, так и по уровню ФНО-α, тогда как пациенты клинической группы «D» характеризуются повышенным содержанием ИЛ-8 (в 1,2–1,4 раза) и ФНО-α (1,8–2,1 раза), что определяет особенности тактики их комплексного лечения.

### ВЫВОДЫ

1. Характер и выраженность изменений уровней биомаркеров системного воспаления взаимосвязано со степенью выраженности одышки и показателями влияния хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) на качество жизни пациентов.

2. Анализ относительных показателей ИЛ-8 и ФНО-α во взаимосвязи со степенью одышки выявил, что при 2-й степени выраженности одышки более информативным является увеличение (в 1,5 раза) содержания ФНО-α, а при 3-й степени – повышение (в 1,4 раза) уровня содержания в крови ИЛ-8. Взаимосвязь между степенью выраженности одышки и уровнем биомаркеров системного воспаления характеризуется волнообразным характером уровня содержания биомаркеров системного воспаления и, по видимому, свидетельствует об их различной патогенетической значимости на этапах развития ХОЗЛ.

3. Выявлено, что нарастание влияния ХОЗЛ на качество жизни пациентов характеризуется устойчивой тенденцией увеличения содержания в крови ИЛ-8 при относительно стабильном уровне ФНО-α.

4. Выявленные закономерности свидетельствуют о дифференцированной информативности уровней изученных биомаркеров в зависимости от степени выраженности симптомов одышки и показателей влияния ХОЗЛ на качество жизни пациентов.

5. Направления дальнейших исследований по данной проблематике связаны с изучением взаимосвязи уровней натрийуретического пептида с выраженностью одышки и показателями качества жизни пациентов с ХОЗЛ.

### Сведения об авторах

**Бен Аммар Сауссен** – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58

**Комиссарова Ольга Сергеевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: o.komis@ukr.net

**Кича Наталья Васильевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9.

**Черкашина Лидия Владимировна** – Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58. E-mail: narodmed@med.edu.ua

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Приказ МЗ Украины от 19.03.2007 г. № 128 «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи по специальности «Пульмонология».
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica. – М.: МедиаСфера, 2006. – 212 с.
3. Barnes P. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease / P. Barnes, B. Chowdhury, S. Kharitonov // Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2006. – V. 174. – P. 6–14.
4. Dahl M.J. Nordestgaard: C – reactive protein as a predictor of prognosis in COPD / M.J. Dahl, P. Vestbo, S.E. Lange // Am. J. Resp. Crit. Care Med., 2007. – Vol. 175. – P. 250–255.
5. Donaldson G.C. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease / G.C. Donaldson, T.A. Seemungal, A. Bhowmik // Thorax, 2002. – V. 57. – P. 847–852.
6. Foreman M.G. Clinical determinants of exacerbations in severe, early onset COPD / M.G. Foreman, D.L. DeMeo, C.P. Hersh // Eur. Respir. J., 2007. – V. 30 (6). – P. 1124–1130.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary // Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2011. – V. 176 (6). – P. 532–555.
8. Ilyin S.E. Biomarker discovery and validation: technologies and integrative approaches / S.E. Ilyin, S.M. Belkowski, C.R. Plata-Salamán // Trends Biotechnol., 2004. – V. 22. – P. 411–416.
9. Patel I.S. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character and severity of COPD exacerbations / I.S. Patel, T.A.R. Seemungal, M. Wilks // Thorax, 2002. – V. 178 (8). – P. 332–227.
10. Sevenoaks M.J. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and comorbidity – a common inflammatory phenotype? / M.J. Sevenoaks, R.A. Stockley // Respir. Res., 2006. – Vol. 7. – P. 70.

Статья поступила в редакцию 09.07.2019