

УДК 616.24-002.2

**ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ****Атякшин Д.А., Цветикова Л.Н., Лобеева Н.В., Будневский А.В., Овсянников Е.С.***ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»**Минздрава России, Воронеж, e-mail: tsvn@bk.ru*

Проведен анализ литературных данных о некоторых показателях иммунного статуса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). При развитии ХОБЛ, вне зависимости от статуса курения, возрастает уровень С-реактивного белка (СРБ) в 3 раза, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в 4 раза, а также интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, миелопероксидазы, металлопротеиназы-8, интерферона- α , CD80 и CD86. Более того, при воздействии сигаретного дыма происходит увеличение уровня ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, Т-хелперов-2, оксида азота, сурфактантного белка D, нарушение баланса глутатионового звена антиоксидантной защиты, что приводит к прогрессии заболевания. Повышение высокочувствительного СРБ наблюдается у больных на начальной стадии ХОБЛ, а уровень фибриногена обратно коррелирует с объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁). Очевидно показатели иммунного статуса, такие как СРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , интерферон- α , CD80, CD86, miR-34, уровень экспрессии рецептора аденозина-2 моноцитов человека, параметры антиоксидантного звена, а также уровень ангиотензина-II и фибриногена, могут быть использованы для оценки степени тяжести и активности заболевания ХОБЛ при их исследовании в динамике персонализированно, для прогнозирования и профилактики коморбидных состояний.

Ключевые слова: иммунный статус, цитокины, интерлейкины, С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), ангиотензин, фибриноген, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

THE IMMUNE STATUS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**Atyakshin D.A., Tsvetikova L.N., Lobeeva N.V., Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S.***Voronezh N.N. Burdenko state medical university of thy ministry of health**of the Russian Federation, Voronezh, e-mail: tsvn@bk.ru*

We have done the analysis of published data about some indicators of immune status of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). There was increasing the level of C-reactive protein (CRP) in 3 times, tumor necrosis factor- α (TNF- α) in 4 times, and interleukin-6 (IL-6), IL-8, myeloperoxidase, metalloproteinase-8, interferon- α , CD80 and CD86 at the development of COPD, regardless of smoking status. Moreover, the level of TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, Th-2 cells, nitrogen oxide, surfactant protein D, imbalance glutathione level of antioxidant protection were increased by cigarette smoke, that leads to progression disease. Patients has increased level of high-sensitivity CRP at the early stages of COPD, and level of fibrinogen was inversely correlated with forced expiratory volume in 1 second (FEV₁). Obviously, the immune status indicators such as CRP, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , interferon- α , CD80, CD86, miR-34, the expression of the adenosine-2 receptor human monocytes, parameters of antioxidant, angiotensin-II and fibrinogen can be used for personal dynamic calculation of COPD progress. They also can be used for COPD prevention and prognosis.

Keywords: immune status, cytokines, interleukins, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), angiotensin, fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

За последние годы происходит рост распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), что главным образом связано с продолжающимся воздействием факторов риска [1–5]. Оценка эффективности терапии ХОБЛ основывается на степени ограничения скорости воздушного потока, однако, объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) не отражает в полной мере патологические процессы на клиническом, клеточном и молекулярном уровнях [3, 6, 8]. Воспалительные процессы дыхательных путей являются основным механизмом патогенеза ХОБЛ, которые присутствуют на ранних этапах заболевания и со-

храняются в течение многих лет после прекращения действия провоцирующих факторов [7, 11]. В патогенез легочной гипертензии (ЛГ) значительный вклад вносят медиаторы воспалительного процесса, при этом показатели иммунного статуса при идиопатической ЛГ (ИЛГ) отличаются от таковых при ассоциированных формах ЛГ. Так, происходит возрастание уровня С-реактивного белка (СРБ) при ХОБЛ, интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) при ИЛГ; ИЛ-6 при системной склеродермии (СС) и фракталкина при ИЛГ, что возможно использовать при дифференциальной диагностике данных заболеваний [4].

Целью настоящего обзора явилось проведение анализа данных о показателях иммунного статуса при ХОБЛ.

Необходимо отметить немаловажное значение понятий степени тяжести и активности заболевания в диагностике и терапии ХОБЛ. Степень тяжести заболевания определяется в основном масштабом функциональных нарушений пораженного органа [3]. Интенсивность развития заболевания формируется уровнем активации патофизиологических процессов [23]. Отражением высокой активности ХОБЛ является наличие повторяющихся обострений заболевания, которые могут наблюдаться у пациентов с разным уровнем ОФВ₁ [16]. Для поиска эффективных критериев как тяжести, так и активности заболеваний были проведены исследования показателей иммунного статуса. Так, уровень СРБ увеличивается при ХОБЛ независимо от других факторов – статуса курения и наличия сопутствующих заболеваний [20, 22]. Повышение высокочувствительного СРБ наблюдается у больных даже на начальной стадии ХОБЛ [19]. У пациентов с ХОБЛ и пациентов с тяжелой обструкцией дыхательных путей отмечаются более высокие уровни СРБ, чем в группе контроля [21, 23]. При повышении уровня СРБ у больных с умеренной и тяжелой обструкцией дыхательных путей суммарный индекс по шкале оценки риска развития инфаркта миокарда (Cardiac Infarction Injury Score) был в 2,68 и 5,88 раза выше соответственно, чем у обследованных без бронхиальной обструкции и с низким уровнем СРБ, что подтверждает возможность прогрессирования сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ [9].

Уровень фибриногена обратно коррелирует с ОФВ₁ [13]. Так, у больных ХОБЛ с более высоким уровнем фибриногена в плазме наблюдалось более быстрое снижение ОФВ₁ (на 0,98% в год), независимо от изначального уровня этого показателя спирометрии, а также статуса курения и пола [18].

ФНО- α у больных ХОБЛ возрастает в 4,38 раза [20]. Повышение ФНО- α ассоциировано с ускоренным снижением индекса безжировой массы тела пациентов, у которых изначально были признаки кахексии [25]. Однако физическая активность пациентов с ХОБЛ уменьшает риск повышения уровня ФНО- α и СРБ и приводит к снижению частоты госпитализации и смертности [15]. Повышение уровня цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, оксида азота, нару-

шение баланса глутатионового звена антиоксидантной защиты наблюдается при воздействии сигаретного дыма [10]. Уровень ИЛ-4 и Т-хелперов-2 возрастает у пациентов, страдающих ХОБЛ и являющихся пассивными курильщиками, в то же время у пациентов, страдающих ХОБЛ и являющихся активными курильщиками, возрастает уровень Т-хелперов-17 [22]. При этом уровень сурфактантного белка D (СБ-D) в сыворотке крови выше на 6% у больных ХОБЛ по сравнению с курильщиками без признаков обструкции дыхательных путей, однако у людей, страдающих ХОБЛ, и у курильщиков СБ-D возрастает в 1,43 раза по сравнению с некурящими. Содержание СБ-D не коррелирует с тяжестью ХОБЛ [17], в то же время концентрация белка, секретируемого клетками Клара, на 14% ниже у пациентов с ХОБЛ по сравнению с курильщиками без признаков обструкции дыхательных путей [13].

Возрастание ИЛ-6, ФНО- α , ингибирование пролиферации клеток, снижение регенерации ткани происходит при воздействии ангиотензина-II, увеличение которого отмечено у пациентов с хроническими заболеваниями [26]. У женщин и мужчин, имеющих ХОБЛ с одной и той же степенью обструкции дыхательных путей, наблюдаются существенные различия в уровне ИЛ-6 (6,26 против 8,0 пг/мл, $p = 0,03$) и ИЛ-16 (390 против 321 пг/мл, $p = 0,009$) [12]. Повышение уровня ИЛ-6 положительно коррелирует с экспрессией рецептора аденозина-2 (ADORA2B) в моноцитах человека, что говорит о важной роли их активации при прогрессировании астмы [27].

Увеличение уровня интерферона – α , CD80 и CD86 отмечается при развитии ХОБЛ, что связано с изменением дендритных клеток, при этом miR-34 подавляет дисфункцию дендритных клеток (miR-34 – малая некодирующая РНК, являющаяся частью системы активности факторов, связанных с действием опухолевого ингибитора p53) [24].

При развитии острой фазы ХОБЛ наблюдается незначительная активность дацетилазы гистонов H2 вследствие ингибирования экспрессии ИЛ-8. ИЛ-10 снижает отношение транскрипции ФНО- α к Toll-подобным рецепторам [9].

Следует отметить возрастание уровня некоторых показателей иммунного статуса у больных ХОБЛ по сравнению с группой контроля, в частности ИЛ-6, ИЛ-8, миелопероксидазы и металлопротеиназы-8, которое не определялось интенсивностью курения [13].

Таким образом, при ХОБЛ вне зависимости от статуса курения возрастает уровень СРБ в 3 раза, ФНО- α в 4 раза, а также ИЛ-6, ИЛ-8, миелопероксидазы, металлопротеиназы-8, интерферона – α , CD80 и CD86. Более того, при воздействии сигаретного дыма происходит увеличение уровня ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, Т-хелперов-2, оксида азота, сурфактантного белка D, нарушение баланса глутатионового звена антиоксидантной защиты, что может приводить к прогрессированию заболевания. Повышение высокочувствительного СРБ наблюдается у больных на начальной стадии ХОБЛ, а уровень фибриногена обратно коррелирует с ОФВ₁. Таким образом, ряд показателей иммунного статуса, в частности СРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α , интерферон- α , CD80, CD86, miR-34, уровень экспрессии рецептора аденозина-2 моноцитов человека, параметры антиоксидантного звена, а также уровень ангиотензина-II, могут быть использованы персонализированно для оценки степени тяжести и активности заболевания ХОБЛ в динамике, а также обладают важной диагностической значимостью для прогнозирования и профилактики коморбидных состояний.

Список литературы

1. Болотских В.И. Динамика показателей функции внешнего дыхания, насыщения гемоглобина кислородом и индекса ишемии у больных ХОБЛ с сопутствующей ИБС до и после лечения // Человек и его здоровье. – 2014. – № 1. – С. 43–48.
2. Будневский А.В. Возможности комбинированной терапии при тяжелой хронической обструктивной болезни легких // Практическая пульмонология. – 2010. – № 4. – С. 34–38.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Российское респираторное общество; под ред. пер. А.С. Белевский. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 80 с.
4. Наконечников С.Н. Профиль провоспалительных маркеров у пациентов с различными формами легочной гипертензии // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – 2010.
5. Пашкова О.В. Модель клинического течения хронической обструктивной болезни легких // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2010. – Т. 1. – С. 209–213.
6. Agusti A., Calverley P.M., Celli B. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort // Respir. Res. – 2010. – Vol. 11. – P. 122.
7. Agusti A., Faner R. Systemic inflammation and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc. – 2012. – Vol. 9. – P. 43–46.
8. Agusti A., Sobradillo P., Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems

biology, and medicine. Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183. – P. 1129–1137.

9. Castellucci M. IL-10 disrupts the Brd4-docking sites to inhibit LPS-induced CXCL8 and TNF- α expression in monocytes: Implications for chronic obstructive pulmonary disease // J Allergy Clin Immunol. – 2015. – pii: S0091-6749(15)00585-0.
10. Cheng L. Forsythiaside inhibits cigarette smoke-induced lung inflammation by activation of Nrf2 and inhibition of NF- κ B // Int Immunopharmacol. – 2015. – Vol. 28(1). – P. 494–499.
11. Cosio M.G., Saetta M., Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 2445–2454.
12. de Torres J.P., Casanova C. Gender differences in plasma biomarker levels in a cohort of COPD patients: a pilot study // PLoS One. – 2011. – Vol. 6. – P. 21.
13. Dickens J.A., Miller B.E., Edwards L.D. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort // Respir. Res. – 2011. – Vol. 12. – P. 146.
14. Eagan T.M., Gabazza E.C. TNF-alpha is associated with loss of lean body mass only in already cachectic COPD patients. // Respir. Res. – 2012. – № 13. – P. 48.
15. Garcia-Aymerich J., Serra I., Gomez F.P. Physical activity and clinical and functional status in COPD // Chest. – 2009. – Vol. 136. – P. 62–70.
16. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. – 2010. – № 363. – P. 1128–38.
17. Lomas D.A., Silverman E.K., Edwards L.D. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD // Eur. Respir. J. – 2009. – Vol. 34 – P. 95–102.
18. Papaioannou A.I., Loukides S., Gourgoulis K.I. Global assessment of the COPD patient: time to look beyond FEV1 // Resp. Med. – 2009. – Vol. 103 – P. 650–660.
19. Piehl-Aulin K., Jones I., Lindvall B. Increased serum inflammatory markers in the absence of clinical and skeletal muscle inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Respiration. – 2009. – Vol. 78. – P. 191–196.
20. Rosenberg S.R., Kalhan R. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease // Transl. Res. – 2012. – Vol. 159. – P. 228–237.
21. Sin D.D., Vestbo J. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2009. – Vol. 6. – P. 543–545.
22. Solleiro-Villavicencio H. Chronic Obstructive Pulmonary Disease induced by exposure to biomass smoke is associated with a Th2 cytokine production profile // Clin Immunol. – 2015. – pii S1521-6616(15)30012-7.
23. Vestbo J., Rennard S. Chronic obstructive pulmonary disease biomarker(s) for disease activity needed—urgently // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 182. – P. 863–864.
24. Wang X. Resveratrol inhibits dysfunction of dendritic cells from chronic obstructive pulmonary disease patients through promoting miR-34 // Int J Clin Exp Pathol. – 2015. – Vol. 1, № 8(5). – P. 5145–5152.
25. Woodruff P.G. Novel outcomes and end points: biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2011. – Vol. 8. – P. 350–355.
26. Yoshida T., Delafontaine P. Mechanisms of Cachexia in Chronic Disease States [Электронный ресурс] // Am J Med Sci. 2015. Jun 16. URL: <http://www.pubfacts.com/detail/26083652/Mechanisms-of-Cachexia-in-Chronic-Disease-States> (дата обращения 09.09.2015).
27. Yuryeva K. Expression of adenosine receptors in monocytes from patients with bronchial asthma // Biochem Biophys Res Commun. – 2015. – Vol. 464 (4). – P. 1314–1320.