

## ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

*Лапицкий Д.В.<sup>1,2</sup>, Ряполов А.Н.<sup>1</sup>, Пупкевич В.А.<sup>1</sup>, Чирикова Т.В.<sup>1</sup>,  
Арабей А.А.<sup>2</sup>, Гончарик А.В.<sup>2</sup>, Ибрагимова Ж.А.<sup>2</sup>, Митьковская Н.П.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ГУ «432 Главный военный клинический медицинский центр

МО ВС Республики Беларусь»,

<sup>2</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Минск, Беларусь

lapitskiy1973@mail.ru

*Публикация посвящена оценке иммунного статуса пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, основанной на изучении изменений маркеров системного воспалительного ответа и противовоспалительной активности. Авторами установлено снижение активности клеточного иммунитета, недостаточная активация гуморального иммунитета, снижение антиоксидантной и противовоспалительной активности иммунной системы. По результатам исследования высказано предположение о механизме развития эмфиземы легких и легочной гипертензии.*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких; системный воспалительный ответ; противовоспалительная активность; цитокины.

## MARKS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*Lapitski D.V.<sup>1,3</sup>, Ryapolov A.N.<sup>1</sup>, Pupkevich V.A.<sup>1</sup>, Chirikova T.V.<sup>1</sup>,  
Arabey A.A.<sup>2</sup>, Goncharik A.V.<sup>2</sup>, Ibrahimova Zh.A.<sup>2</sup>, Mitkovskaya N.P.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Main military Hospital

<sup>2</sup>Belorussian State Medical University

Minsk, Belarus

*The article deal with immune status assessment in chronic obstructive pulmonary disease patients based on study of systemic inflammatory and anti-inflammatory marks changes. The researchers reveal the decreasing of cell immunity activity, inadequate activity of humoral immunity, the failure of antioxidant and anti-inflammatory immune activity. As a result it is expressed an opinion about lung emphysema and lung hypertension development way.*

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammatory and anti-inflammatory activity, cytokines.

**Введение.** В настоящее время в теории воспаления принято различать локальный воспалительный ответ (ВО), протекающий непосредственно в тканях, и системный ВО, проявляющийся накоплением в крови медиаторов воспаления, активацией клеточных элементов крови [1]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) рассматривается как заболевание, связанное с повышенным хроническим воспалительным ответом органов дыхания на действие патологических частиц [2]. При этом хроническое легочное воспаление представляет собой длительно протекающий

воспалительный процесс, касающийся всех структур легочной ткани с участием множества воспалительных клеток и провоспалительных медиаторов (локальный ВО) [3]. Как правило, локальное воспаление с течением времени приобретает системный характер. Хронический системный ВО представляет собой типовой патологический процесс, характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах – и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях [4]. Спектр медиаторов системного воспаления и характер их изменений зависит от локализации локального воспалительного процесса [5]. Таким образом, у пациентов с ХОБЛ предполагаются характерные именно для этого заболевания изменения показателей системного воспалительного ответа и противовоспалительной активности.

**Цель:** изучить характер изменений показателей системного воспалительного ответа и противовоспалительной активности у пациентов с ХОБЛ.

**Материалы и методы.** Объект исследования: 77 мужчин с ХОБЛ. Медиана возраста – 67 лет, нижний и верхний квартили соответственно 64 и 69 лет. Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании изучения жалоб, анамнеза воздействия поллютантов (курение) на органы дыхания, физикального осмотра, изучения функции внешнего дыхания после ингаляции короткодействующего бронхолитика на отечественном спирографе МАС-1 [2]. В исследование не включались пациенты в стадии обострения ХОБЛ и в срок менее трех месяцев после его завершения, с острыми (инфекционными и неинфекционными) заболеваниями легочной и другой локализации, с онкологической патологией, а также в сроки менее 1 года после завершения специфического лечения с положительным клиническим и лабораторным результатом (консультация онколога), с заболеваниями сердца неишемической природы, приведшими к декомпенсации сердечной деятельности, с установленными электрокардиостимуляторами, ресинхронизаторами, дефибриляторами, с заболеваниями печени и почек в стадии декомпенсации, имеющими самостоятельную нозологическую природу, системными заболеваниями соединительной ткани.

В качестве показателей системного воспалительного ответа определялись высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRB), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-12 (ИЛ-12), интерлейкин 17А (ИЛ-17А), интерферон- $\gamma$  (ИФ- $\gamma$ ), фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF). В качестве показателей противовоспалительной активности изучались интерлейкин 4 (ИЛ-4), интерлейкин-10 (ИЛ-10), супероксиддисмутаза (SOD), трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [6].

Ввиду того, что в возрасте старше 60 лет найти человека без сопутствующей патологии практически невозможно контрольную группу пациентов составили 32 здоровых человека в возрасте 21,5 лет (нижний и верхний квартили соответственно 20 и 24,3 лет).

Полученные данные обрабатывались с использованием программы Statistica 10.0. С учетом того, что большинство изучаемых переменных не

имели нормального закона распределения, данные представлялись в виде Me (25%-75%) (Me – медиана данных выборки, (25%-75%) – верхний и нижний квартили). Для определения характера взаимосвязей изучаемых показателей использовалась опция программы Statistica 10.0 «Анализ основных компонент», использование которой не требует нормального распределения переменных. Для сравнения изучаемых показателей между группой пациентов с ХОБЛ и группой контроля использовался непараметрический критерий Манна-Уитни [7].

**Результаты.** В группе пациентов с ХОБЛ значимо ( $p < 0,001$ ) повышены такие провоспалительные маркеры как ИЛ-8 (9,3(7,1-14,2) пг/мл), hsCRP (5,1(2,1-11,8) мг/л), ИЛ-12 (1,1(0,8-1,6) пг/мл) по сравнению с группой контроля (соответственно 1,7(0,0-5,7) пг/мл; 1,0(0,5-1,9) мг/л; 0,4(0,1-1,2) пг/мл). Уровни провоспалительных факторов ИФ- $\gamma$  (0,0(0,0-2,0) пг/мл), ИЛ-17А (0,0(0,0-0,5) пг/мл) значимо ( $p < 0,001$ ) ниже в группе пациентов с ХОБЛ, чем в контрольной группе (соответственно 3,7(2,1-5,0) пг/мл; 0,5(0,4-0,9) пг/мл), а уровень ФНО- $\alpha$  (0,0(0,0-1,5) пг/мл) не отличается ( $p = 0,1$ ) от группы контроля (0,0(0,0-1,1) пг/мл). Следует отметить, что фактор роста сосудов VEGF в группе пациентов с ХОБЛ (0,0(0,0-12,0) пг/мл) значимо ( $p < 0,001$ ) ниже, чем в группе контроля (12,0(8,5-23,0) пг/мл).

Уровни противовоспалительного цитокина TGF- $\beta$  (22,0(0,0-270,0) пг/мл) и защитного фактора SOD (175,0(110,0-365,0) пг/мл) в группе пациентов с ХОБЛ существенно ( $p \leq 0,01$ ) ниже таковых в группе контроля (соответственно 340,0(50,5-3200,0) пг/мл; 265,0(220,0-317,5) пг/мл). Уровни противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 (0,0(0,0-1,6) пг/мл) и ИЛ-10 (0,0(0,0-8,0) пг/мл) в группе пациентов с ХОБЛ не превышают значимо ( $p > 0,05$ ) уровни таковых в группе контроля (соответственно 0,0(0,0-0,2) пг/мл; 0,0(0,0-4,0) пг/мл).

С помощью «анализа основных компонент» исследованы взаимосвязи изучаемых показателей в группе пациентов с ХОБЛ и в контрольной группе. В каждой наблюдаемой группе введено по три фактора, объединяющих с помощью коэффициентов корреляции определенное количество переменных. В изучаемых группах отмечены однонаправленные изменения SOD и VEGF. При этом в группе контроля SOD и VEGF меняются разнонаправленно с TGF- $\beta$ , а в группе ХОБЛ – однонаправленно, что вполне объяснимо в условиях воспаления. ИЛ-17 и ИЛ-12 как в группе контроля, так и в группе ХОБЛ меняются однонаправленно. При этом ИЛ-17 и ИЛ-12 меняются разнонаправленно относительно маркеров воспаления: в группе ХОБЛ относительно ИЛ-8, в контрольной группе относительно hsCRP и ФНО- $\alpha$ . ИЛ-4 и ИЛ-10 меняются разнонаправленно в обеих изучаемых группах. Также ИФ- $\gamma$  изменяется однонаправленно с маркерами воспаления: в контрольной группе – с ИЛ-8, в группе ХОБЛ – с hsCRP.

**Обсуждение результатов.** Подобные изменения таких показателей как SOD и VEGF, ИЛ-17 и ИЛ-12, ИЛ-4 и ИЛ-10, ИФ- $\gamma$  и ИЛ-8, hsCRP как в группе контроля, так и в группе ХОБЛ свидетельствуют о том, что иммунная система пациентов с ХОБЛ в условиях хронического воспаления сохранила основные взаимоотношения между своими звеньями. Но при этом в группе пациентов с

ХОБЛ отмечено значимое относительно контрольной группы повышение ИЛ-12, ИЛ-8, hsCRP, что свидетельствует о высокой активности антиген-презентирующих клеток [6]. Снижение уровней ИФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  в группе пациентов с ХОБЛ относительно контрольной группы отражает недостаточную активность Th1-клеточного иммунитета. Более низкий уровень ИЛ-17А в группе пациентов с ХОБЛ относительно контрольной группы свидетельствует о недостаточной активности такой популяции Th-лимфоцитов как Th<sub>ИЛ-17</sub>. Снижение уровней ИЛ-10 и TGF- $\beta$  в группе пациентов с ХОБЛ относительно контрольной группы свидетельствует о снижении активности Th-регуляторных лимфоцитов. В целом вышеперечисленные изменения отражают недостаточную активность Th-клеточного звена иммунитета, регулируемого семейством интерлейкина 12 (ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-27) [6].

Значения ИЛ-4 и ИЛ-10 находятся на уровне контрольной группы, что может указывать на недостаточную активацию Th2-гуморального звена иммунитета. Более низкие уровни SOD и TGF- $\beta$  в группе ХОБЛ относительно контрольной группы свидетельствуют о недостаточной антиоксидантной и противовоспалительной активности иммунной системы у пациентов с ХОБЛ [6].

Снижение значений VEGF в группе пациентов с ХОБЛ относительно уровней контрольной группы наводит на мысль о снижении ангиопротективного эффекта на сосуды малого круга кровообращения, что может способствовать развитию эмфиземы легких и легочной гипертензии [8].

#### **Выводы.**

1. Иммунная система пациентов с ХОБЛ в условиях хронического воспаления сохранила основные взаимоотношения между своими звеньями;

2. У пациентов с ХОБЛ отмечена высокая активность антиген-презентирующих клеток, о чем свидетельствуют повышенные уровни ИЛ-12, ИЛ-8, hsCRP;

3. Изменения иммунной системы у пациентов с ХОБЛ в условиях хронического воспаления проявляются в виде:

- снижения активности клеточного звена иммунитета, регулируемого семейством интерлейкина 12;

- недостаточной активацией гуморального звена иммунитета;

- снижения антиоксидантной и противовоспалительной активности;

4. Более низкие значения VEGF у пациентов с ХОБЛ в условиях хронического воспаления могут способствовать развитию эмфиземы легких и легочной гипертензии вследствие снижения протективного действия данного цитокина на сосуды малого круга кровообращения.

#### **Список литературы**

1. Роль системного воспаления в развитии коморбидности при хронической обструктивной болезни легких / В.А. Никитин, Л.В. Васильева, Е.М. Толстых, А.С. Ноговицына // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. - Т.95, №6. - С.61-66.

2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2019 report) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://goldcopd.org>.-Дата доступа: 20.05.2019г.

3. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления / А.Л. Верткин, А.С. Скотников, Е.Ю. Тихоновская, Ж.М. Оралбекова, О.М. Губжокова // Рус. мед. журнал. – 2014. – № 11. – С. 811.

4. Системное воспаление – миф или реальность? / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев, Т.Н. Юрченко // Вестник Российской академии наук. – 2004. – Т.74, №3. – С. 219-227.

5. Арабидзе, Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике / Г.Г. арабидзе // Атеросклероз и дислипидемии. –2013. - №1 - С. 4-19.

6. Симбирцев, А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека / А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2018. – 512 с.

7. Халафян, А.А. Statistica 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей / А.А. Халафян. – М.: Бином, 2010. – 496с.

8. Губарева Е.Ю., Фактор роста эндотелия сосудов качестве потенциального маркера субклинического поражения органов, опосредованного артериальной гипертонией / Е.Ю. Губарева, И.В. Губарева // Сибирский медицинский журнал. – 2019. - Т.34, № 3. – С. 40-44.