

Гамзатова П.Б.¹, Маммаев С.Н.¹, Гамзаева А.У.¹,
Магомедова З.С.¹, Сулейманова Р.Г.¹

УДК 616.24-007.63:612.017.1
DOI 10.25694/URMJ.2020.08.05

Возрастные и гендерные особенности уровня фактора некроза опухоли и интерлейкина-8 в крови при хронической обструктивной болезни легких

¹ Дагестанский государственный медицинский университет, г. Махачкала

Gamzatova P.B., Mammaev S.N., Gamzaeva A.U., Magomedova Z.S., Suleimanova R.G.

Age and gender characteristics of the level of tumor necrosis factor and interleukin-8 in the blood in chronic obstructive pulmonary disease

Резюме

Провоспалительные цитокины фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкин-8 (ИЛ-8) играют важную роль в формировании хронического воспаления при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Цель: изучение связи уровня ФНО и ИЛ-8 с клинической картиной ХОБЛ путем сравнительного и корреляционного анализа данных пациентов из дагестанской популяции. Материал и методы. Проанализированы 102 больных ХОБЛ [возраст (M±SD) 64.9±10.5 года] и 15 здоровых добровольцев (возраст 52.0±12.9 года). Использованы наборы реагентов для иммуноферментного определения концентрации ИЛ-8 (Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ, Россия) и ФНО (альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ, Россия) в сыворотке крови. Результаты исследования. У больных ХОБЛ выявлено существенное повышение уровня (выше 50 пг/мл) ИЛ-8 и незначительный рост содержания ФНО в крови, при этом уровни изученных цитокинов достоверно превышали таковых показателей в контрольной группе здоровых. Частота обострений и выраженность клинических симптомов ХОБЛ значимо влияли на уровень ИЛ-8 в крови. Выраженная обструкция с индексом Тиффно <50% сопровождалась достоверным увеличением в 3,5 раза ИЛ-8 по сравнению с группой больных с индексом ≥50% (P=0,012). Легочная гипертензия сопровождалась значительным повышением медианы уровня ИЛ-8 в крови больных ХОБЛ, особенно в возрасте 70-80 лет, по сравнению с больными без легочной гипертензии. У больных ХОБЛ с артериальной гипертензией медиана уровня ИЛ-8 в крови была в 2 раза выше по сравнению с больными без гипертензии. Корреляционный анализ данных показал, что при ХОБЛ уровень ФНО имел прямую связь с возрастом, стажем ХОБЛ и курения, степенью дыхательной недостаточности, значениями температуры тела, а также отрицательную связь с объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1). Уровень ИЛ-8 в крови больных ХОБЛ прямо коррелировал с возрастом больных, стажем ХОБЛ и курения, функциональным классом стенокардии, температурой тела, но имел обратную корреляционную связь с ОФВ1. Уровень ФНО в крови больных ХОБЛ имел достоверную обратную связь с функциональным классом стенокардии (Rxy -0.410; P<0.001) и сердечной недостаточности (Rxy -0.471; P<0.001). Содержание ИЛ-8 в крови больных ХОБЛ характеризовалось положительной корреляцией со степенью АГ (Rxy 0.264; P<0.001), риском сердечно-сосудистых осложнений (Rxy 0.251; P=0.016), стажем ишемической болезни сердца (Rxy 0.482; P<0.001), числом дыхательных движений (Rxy 0.231; P=0.022) и систолическим давлением в легочной артерии (Rxy 0.338; P<0.001), но отрицательной связью с пиковой объемной скоростью (Rxy -0.209; P=0.009) и ОФВ1/ФЖЕЛ (Rxy -0.388; P<0.001). Выводы. Возраст больных ХОБЛ является фактором, существенно влияющим на уровень цитокинов в крови. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что провоспалительные цитокины ИЛ-8 и ФНО, являются маркерами обострения и прогрессирования ХОБЛ. Наиболее чувствительным критерием оценки состояния больных ХОБЛ является уровень ИЛ-8 в крови по сравнению с содержанием ФНО. При изучении цитокинового статуса больных ХОБЛ необходимо учитывать коморбидные состояния, которые могут играть важную роль в регуляции уровня цитокинов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, возраст, пол, фактор некроза опухоли, интерлейкин-8.

Для цитирования: Гамзатова П.Б., Маммаев С.Н., Гамзаева А.У., Магомедова З.С., Сулейманова Р.Г. Возрастные и гендерные особенности уровня фактора некроза опухоли и интерлейкина-8 в крови при хронической обструктивной болезни легких. Уральский медицинский журнал, №08 (191) 2020, с. 5 - 14, DOI 10.25694/URMJ.2020.08.05

Summary

The pro-inflammatory cytokines of tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-8 (IL-8) play an important role in the formation of chronic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Objective: to study the relationship between the level of TNF and IL-8 with the clinical picture of COPD by comparative and correlation analysis of data from patients from the Dagestan population. Material and methods. We analyzed 102 patients with COPD [age (M ± SD) 64.9 ± 10.5 years] and 15 healthy volunteers (age 52.0 ± 12.9 years). Kits of reagents for enzyme immunoassay were used to determine the concentration of IL-8 (Interleukin-8-IFA-BEST, Russia) and TNF (alpha-TNF-IFA-BEST, Russia) in serum. Results. In patients with COPD, a significant increase in the level (above 50 pg / ml) of IL-8 and a slight increase in the content of TNF in the blood were revealed, while the levels of the studied cytokines significantly exceeded those in the healthy control group. The frequency of exacerbations and the severity of clinical symptoms of COPD significantly affected the level of IL-8 in the blood. Severe obstruction with a Tiffno index <50% was accompanied by a significant 3.5-fold increase in IL-8 compared with a group of patients with an index of ≥50% (P = 0.012). Pulmonary hypertension was accompanied by a significant increase in the median level of IL-8 in the blood of patients with COPD, especially at the age of 70-80 years, compared with patients without pulmonary hypertension. In patients with COPD with arterial hypertension, the median level of IL-8 in the blood was 2 times higher compared with patients without hypertension. A correlation analysis of the data showed that in COPD, the level of TNF was directly related to age, the experience of COPD and smoking, the degree of respiratory failure, body temperature values, and also a negative relationship with forced expiratory volume for 1 second (FEV1). The level of IL-8 in the blood of patients with COPD directly correlated with the age of patients, the experience of COPD and smoking, the functional class of angina pectoris, body temperature, but had an inverse correlation with FEV1. The level of TNF in the blood of patients with COPD had significant feedback with the functional class of angina pectoris (Rxy -0.410; P <0.001) and heart failure (Rxy -0.471; P <0.001). The content of IL-8 in the blood of patients with COPD was characterized by a positive correlation with the degree of hypertension (Rxy 0.264; P <0.001), the risk of cardiovascular complications (Rxy 0.251; P = 0.016), and the experience of coronary heart disease (Rxy 0.482; P <0.001), the number of respiratory movements (Rxy 0.231; P = 0.022) and systolic pressure in the pulmonary artery (Rxy 0.338; P <0.001), but with a negative relationship with peak volume velocity (Rxy -0.209; P = 0.009) and FEV1 / FVC (Rxy -0.388 ; P <0.001). Findings. The age of patients with COPD is a factor that significantly affects the level of cytokines in the blood. Our data indicate that the pro-inflammatory cytokines IL-8 and TNF are markers of exacerbation and progression of COPD. The most sensitive criterion for assessing the condition of patients with COPD is the level of IL-8 in the blood compared to the content of TNF. When studying the cytokine status of patients with COPD, it is necessary to take into account comorbid conditions, which can play an important role in the regulation of cytokine levels.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, age, gender, tumor necrosis factor, interleukin-8.

For citation: Gamzatova P.B., Mammaev S.N., Gamzaeva A.U., Magomedova Z.S., Suleimanova R.G. Age and gender characteristics of the level of tumor necrosis factor and interleukin-8 in the blood in chronic obstructive pulmonary disease, Ural Medical Journal, No. 08 (191) 2020, p. 5 - 14, DOI 10.25694/URMJ.2020.08.05

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
 ДИ - 95%-й доверительный интервал
 ДН – дыхательная недостаточность
 ЖЕЛ – жизненная ёмкость легких
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИЛ-8 – интерлейкин-8
 ИМТ - индекс массы тела
 МОС25, МОС50, МОС75 – мгновенная объёмная скорость выдоха 25%, 50% и 75% ФЖЕЛ
 ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость легких
 ФНО – фактор некроза опухоли
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 САД - систолического артериального давления
 СДЛА - систолическое давление в легочной артерии
 ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность

CAT - COPD Assessment Test - оценочный тест по ХОБЛ
 М - средняя арифметическая
 Ме - медиана
 mMRC - Modified Medical Research Council Dyspnea Scale - опросник одышки медицинского научного общества
 P25% - верхний квартиль – 25%-й перцентиль
 P75% - нижний квартиль – 75%-й перцентиль
 Rxy - ранговый коэффициент корреляции Спирмена
 SD - стандартное отклонение

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 4-е место в структуре причин смертности, а в странах с низким уровнем доходов - 1-е место. По данным Всемирной организации здравоохранения (Исследование глобального бремени болезни) в 2016 г. в мире

Таблица 1. Распределение больных хронической обструктивной болезнью легких и здоровых лиц по полу и возрасту

Возраст, лет	Больные		Здоровые		Всего Оба пола
	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	
30-59	11	13	5	4	33
60-69	5	40	1	2	48
70-80	6	27	1	2	36
Итого	22	80	7	8	117

Таблица 2. Клиническая характеристика обследованных лиц

Показатель	Больные (n=102)	Контроль (n=15)	P
Возраст (M±SD), лет	64,9±10,5	52,0±12,9	>0,05
Мужчины, %	78,4	53,3	>0,05
Стаж ХОБЛ (M±SD), лет	8,7±7,9	0	
Курящие/курит, %	38,2	26,6	
Стаж курения (M±SD), лет	32,6±11,6	11,1±8,9	
ОФВ1 (M±SD), л	1,4±0,9	2,3±0,3	
СДЛА>25 мм рт.ст., %	60,1	0	
ИМТ>25 кг/м ² , %	43,1	20,0	
ХСН, %	6,9	0	
ИБС, %	9,8	6,7	
Стаж ИБС (M±SD), лет	6,7±5,7	2,6±1,8	
АГ, %	57,8	20,0	
Стаж АГ (M±SD), лет	9,1±6,4	3,3±2,7	

был зарегистрирован 251 миллион случаев, а в 2015 г. от ХОБЛ умерли 3,17 миллиона человек [13]. В России, по данным исследования Глобального альянса по борьбе с хроническими респираторными болезнями (Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases – GARD), включавшем 7164 человека, распространенность ХОБЛ среди общей популяции составила 15,3% [14]. В том числе для Дагестана потери жизненного и трудового потенциала, как следствие смертности от болезней органов дыхания, для мужского населения кратно превышают аналогичный показатель для женщин, особенно в возрастных группах 50-69 лет [1].

Установлено, что в легких при ХОБЛ количество макрофагов увеличено в 5-10 раз, и их количество коррелирует с тяжестью ХОБЛ [17], что указывает на хроническое течение болезни.

Спектр выделяемых макрофагами медиаторов воспаления весьма широк: это интерлейкины (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8), фактор некроза опухоли (ФНО), интерферон гамма, матриксные металлопротеиназы, С-реактивный белок и др. [8, 15]. В литературе есть данные, что ХОБЛ имеет и специфические маркеры воспаления: десмозин, коррелирующий с объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) [7], лейкотриен В4, ИЛ-8, эластаза нейтрофилов и сурфактантный протенин Д [8, 18]. Несомненно, что эти вещества оказывают не только местное, но и системное воздействие. Изучение роли и значения медиаторов при ХОБЛ необходимо для разработки новых эффективных методов терапии ХОБЛ и профилактики ее осложнений.

Предполагается, что при ХОБЛ взаимосвязь между местным (т.е. бронхолегочным) и системным воспалением осуществляется за счет:

- 1) выхода стресс-индуцированных цитокинов и свободных радикалов из бронхолегочной системы в системный кровоток;
- 2) активации лейкоцитов периферической крови или клеток-предшественников в костном мозге;
- 3) стимуляции костного мозга и печени провоспалительными медиаторами [3].

Исследования генотипа свидетельствуют о межэтнических различиях в структуре предрасположенности к ХОБЛ. Например, у сибирских татар в развитии ХОБЛ, играет роль наличие генотипа АГ полиморфизма –308G/А гена ФНО. У русских не показано ассоциации полиморфизма –308G/А гена ФНО и полиморфизма –251A/Т гена ИЛ-8 с формированием ХОБЛ [11].

Ряд исследователей считает, что наиболее важными маркерами воспаления при неаллергической патологии респираторного тракта являются ФНО и ИЛ-8 [12-14].

Роль системного воспаления в патогенезе бронхообструктивной патологии, а также его возрастные и гендерные особенности при ХОБЛ еще не полностью изучены.

Цель работы: Оценка уровня ФНО и ИЛ-8 в крови у мужчин и женщин с ХОБЛ различных возрастных групп дагестанской популяции.

Материалы и методы

В сравнительное исследование особенностей уровня цитокинов ФНО и ИЛ-8 в крови вошли 102 больного ХОБЛ и 15 практически здоровых добровольцев (контроль). Больные ХОБЛ распределены по возрасту на 3 подгруппы: 30-59, 60-69 и 70-80 лет. Число мужчин с ХОБЛ составило 80 человек, женщин – 22 (таблица 1).

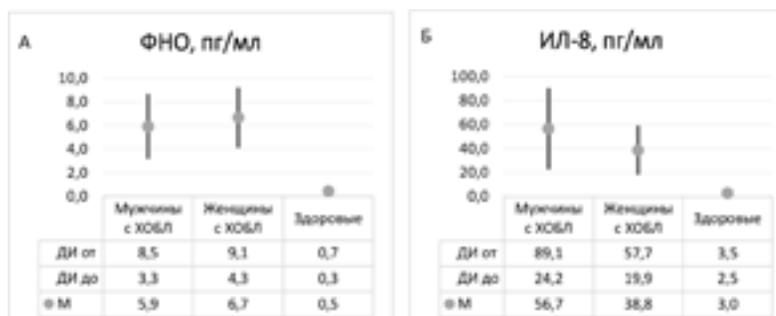


Рисунок 1. 95%-й доверительный интервал (ДИ от-до) и средние значения (М) уровня фактора некроза опухоли (ФНО) (А) и интерлейкина-8 (ИЛ-8) (Б) в крови мужчин и женщин с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и здоровых лиц.

Клиническая характеристика больных ХОБЛ и здоровых лиц представлена в таблице 2, из которой видно, что группы больных и здоровых по полу и возрасту были репрезентативны. У части больных ХОБЛ выявлены сопутствующие болезни: ожирение – у 13, артериальная гипертензия (АГ) – у 59, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 10, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 7, сахарный диабет – у 2 больных.

Оценку симптомов проводили с использованием модифицированного опросника одышки Британского медицинского научного общества (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale - mMRC) и оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test - CAT), согласно рекомендациям Глобальной инициативы по ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD) [13].

Полученные Л.Ю. Долиной и соавт. результаты свидетельствуют практически об одинаковой информативности мокроты, смывов из бронхов и бронхоальвеолярного лаважа при изучении активности местного воспалительного процесса, что позволяет рекомендовать более редкое применение инвазивных методов получения биоматериала. Исследование мокроты дает возможность оценить активность воспаления при ХОБЛ как на клеточном, так и на гуморальном уровне [9].

В испытании были использованы коммерческие наборы реагентов для иммуоферментного определения концентрации ИЛ-8 (Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ, Россия) и ФНО (альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ, Россия) в сыворотке крови.

Исследование функции внешнего дыхания больных проводили на спирографе СМП-21/01-Р-Д (ООО «НПП «Монитор», Россия). При спирометрии регистрировались форсированная жизненная ёмкость легких (ФЖЕЛ), объём форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), пиковая объёмная скорость (ПОС), мгновенная объёмная скорость после выдоха 25%, 50% и 75% ФЖЕЛ (МОС25, МОС50 и МОС75), индекс Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ).

В работе также проанализированы зависимости содержания ФНО и ИЛ-8 в крови у больных ХОБЛ с различной частотой обострений, mMRC, CAT, соотношения объёма форсированного выдоха за первую секунду на жизненную ёмкость легки (ОФВ1/ЖЕЛ), индекса массы тела (ИМТ), систолического артериального давления

(САД) и систолического давления в легочной артерии (СДЛА).

Статистическая обработка данных проводилась на компьютерной программе Microsoft Excel 2010. Описание показателей с правильным распределением значений проводилось в виде средней арифметической (М), стандартного отклонения (SD), а также 95%-го доверительного интервала (ДИ). При неправильном распределении показатели описывались в виде медианы (Ме) и верхней (P25%) и нижней квартилей (P75%). Разница между группами оценивалась по критерию Крускала-Уоллиса. Корреляционный анализ показателей проводилась с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (Rxy). За критический уровень критерия принимали значения при P=0,05.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ уровня ФНО у больных ХОБЛ и здоровых людей показал, что у пациентов концентрация ФНО (6.1 ± 4.1 пг/мл) и ИЛ-8 (52.8 ± 32.1 пг/мл) в крови значительно превышал таковые значения у здоровых (ФНО 0.47 ± 0.32 пг/мл, $P < 0.001$; ИЛ-8 3.0 ± 1.2 , $P < 0.001$). Средний уровень ФНО у женщин с ХОБЛ незначительно выше ($P = 0.792$), чем пг/мл у мужчин (рисунок 1А). Уровень ИЛ-8 в крови мужчин с ХОБЛ в 1,5 раза выше по сравнению с показателем женщин, но разница значений ИЛ-8 между мужчинами и женщинами статистически недостоверна ($P = 0.431$). Значения ИЛ-8 у больных ХОБЛ значительно выше ($P = 0.002$), чем у здоровых лиц (рисунок 1Б).

Сравнение уровня ФНО в возрастных и гендерных группах больных показало, что у мужчин с ХОБЛ в возрасте 70-80 лет самый вариабельный и высокий показатель, а самый низкий у лиц моложе 60 лет. В группе женщин с ХОБЛ амплитуда колебаний концентрации ФНО в крови и средний уровень практически не зависели от возраста.

Уровень ИЛ-8 в крови имеет недостоверно высокий показатель у мужчин с ХОБЛ в возрасте 30-60 лет относительно других возрастных групп. Самый низкий уровень ИЛ-8 зарегистрирован у женщин 30-60 и 70-80 лет.

Следует отметить, что уровни ФНО и ИЛ-8 в возрастных группах обратно пропорциональны, то есть по-

Таблица 3. Средний (M±SD) уровень фактора некроза опухоли и интерлейкина-8 в крови у больных хронической обструктивной болезнью легких и здоровых лиц в зависимости от пола и возраста (пг/мл)

Возраст, лет	Больные хронической обструктивной болезнью легких			Здоровые Оба пола
	Женщины	Мужчины	Оба пола	
	Фактор некроза опухоли, пг/мл			
30-60	7,0±6,2*	5,1±5,0*	6,0±5,5*	0,60±0,52
60-69	5,6±5,5*	5,2±3,8*	5,2±3,9*	0,56±0,68
70-80	6,9±6,1*	7,4±9,0*	7,3±8,4*	0,50±0,71
	Интерлейкин-8, пг/мл			
30-60	30,9±44,5*	87,4±116,2*	61,5±93,4*	3,10±1,20
60-69	67,2±59,1*	49,5±52,3*	51,4±52,7*	3,00±1,73
70-80	29,7±28,2*	52,6±86,2	48,4±79,0	2,50±0,71

* - достоверность разницы по сравнению с группой здоровых ($P < 0,01$).

Таблица 4. Медиана, верхний и нижний квартили уровня фактора некроза опухоли и интерлейкина-8 в крови мужчин и женщин в зависимости от частоты обострений хронической обструктивной болезни легких

Цитокины	Пол / возраст	Обострения					
		Редкие			Частые		
		Me	P25%	P75%	Me	P25%	P75%
Фактор некроза опухоли, пг/мл	Оба пола	6,4	2,1	10,7	6,0	2,4	9,5
	Женщины	6,4	2,3	10,5	6,8	3,5	10,2
	Мужчины	6,4	2,0	10,8	5,7	2,1	9,4
	30-60 лет	6,3	2,2	10,4	5,9	2,6	9,1
	60-69 лет	5,5	3,1	7,9	5,2	2,7	7,7
	70-80 лет	7,1	1,7	12,6	7,5	2,3	12,7
Интерлейкин-8, пг/мл	Оба пола	23,1	0	49,7	65,8	17,2	114,4
	Женщины	13,3	9,4	17,1	53,4	21,5	85,3
	Мужчины	26,6	0	57,2	68,8	16,9	120,8
	30-60 лет	13,0	8,8	17,2	81,5	16,2	146,7
	60-69 лет	37,6	0	82,3	55,4	26,7	84,1
	70-80 лет	17,9	6,1	29,6	70,9	10,3	131,6

вышение ФНО сопровождается снижением ИЛ-8 в соответствующих возрастных группах.

Разница средних значений ФНО у мужчин и женщин статистически недостоверна вне зависимости от возраста, но значительно выше уровня ФНО у здоровых. Максимальный уровень ИЛ-8 зарегистрирован у мужчин с ХОБЛ в возрасте 30-60 лет, а у женщин - в возрасте 60-69 лет. Во всех возрастных группах мужчин и женщин с ХОБЛ уровень ИЛ-8 по сравнению с контрольной группой здоровых значимо выше, за исключением мужчин в возрасте 70-80 лет (таблица 3).

Из данных таблицы 4 видно, что отсутствовала статистически достоверная разница между группами больных ХОБЛ с частыми (2 и более раз в год) и редкими (0-1 раз в год) обострениями. Медиана уровня ИЛ-8 при частых обострениях ХОБЛ у мужчин была выше и достигала пика в возрасте 30-60 лет.

Изучение уровня цитокинов в крови больных в зависимости от выраженности клинических симптомов ХОБЛ показало, что только в возрасте 70-80 лет медиана ИЛ-8 имела связь с mMRC, особенно в группе женщин.

В остальных гендерных и возрастных группах выраженность одышки не оказывала достоверного влияния на уровень ФНО и ИЛ-8 в крови больных ХОБЛ. Следует отметить, что медиана концентрации ИЛ-8 при mMRC \geq 2 в 1,9 раза выше ($P=0,075$), чем у больных с mMRC $<$ 2. А в возрасте 70-80 лет медиана уровня ФНО в крови для группы больных ХОБЛ соотношение mMRC \geq 2 к mMRC $<$ 2 составило 1,7, что также статистически не достоверно ($P=0,164$) (таблица 5).

Оценочная шкала выраженности симптоматики ХОБЛ (CAT) имела аналогичные с mMRC закономерности при оценке уровня ФНО и ИЛ-8 в крови. Медиана содержания ИЛ-8 при CAT \geq 20 превышало в 2,1 раза по сравнению с больными с CAT $<$ 20 ($P=0,057$). Эта разница стала значимой у женщин с ХОБЛ, особенно в возрасте 70-80 лет (таблица 6).

Основной диагностический критерий ХОБЛ также влиял на цитокиновый статус, при этом выраженная обструкция с ОФВ1/ЖЕЛ $<$ 50% сопровождалась кратным (в 3,5 раза) достоверным увеличением ИЛ-8 по сравнению с группой больных с ОФВ1/ЖЕЛ \geq 50% (таблица 7).

Таблица 5. Медиана, верхний и нижний квартили уровня фактора некроза опухоли и интерлейкина-8 в крови мужчин и женщин с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от значения опросника одышки mMRC

Цитокин	Пол / возраст	mMRC*					
		0-1			2-4		
		Me	P25%	P75%	Me	P25%	P75%
Фактор некроза опухоли, пг/мл	Оба пола	5,4	2,1	8,8	6,3	2,4	10,2
	Женщины	6,1	2,0	10,2	6,9	3,5	10,4
	Мужчины	5,1	2,0	8,2	6,2	2,1	10,2
	30-60 лет	6,3	1,8	10,7	5,8	3,1	8,5
	60-69 лет	4,8	2,0	7,6	5,3	2,9	7,7
	70-80 лет	4,8	2,5	7,2	8,1	2,3	13,9
Интерлейкин-8, пг/мл	Оба пола	31,9	12,1	51,6	59,3	22,5	96,0
	Женщины	12,7	8,7	16,8	51,0**	19,7	82,3
	Мужчины	39,8	0	90,7	61,3	13,9	108,6
	30-60 лет	50,0	19,0	81,0	69,7	26,5	112,9
	60-69 лет	27,0	10,3	43,7	55,2	21,0	89,4
	70-80 лет	12,9	4,9	20,9	59,8**	22,7	96,9

* - MRC - Medical Research Council Dyspnea Scale - шкала одышки; ** - достоверность разницы по сравнению с MRC 0-1 ($P < 0,05$).

Таблица 6. Медиана, верхний и нижний квартили уровня фактора некроза опухоли и интерлейкина-8 в крови мужчин и женщин с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от уровня оценочного теста САТ

Цитокин	Пол / возраст	САТ*					
		7-19			20-38		
		Me	P25%	P75%	Me	P25%	P75%
Фактор некроза опухоли, пг/мл	Оба пола	6,2	3,1	9,3	6,0	1,9	10,2
	Женщины	8,8	4,9	12,6	5,5	2,2	8,8
	Мужчины	5,5	2,8	8,2	6,2	1,8	10,5
	30-60 лет	7,0	3,1	11,0	4,8	2,0	7,5
	60-69 лет	5,9	3,5	8,3	4,9	2,5	7,4
	70-80 лет	5,5	2,8	8,2	8,0	2,1	13,9
Интерлейкин-8, пг/мл	Оба пола	30,9	0	66,8	64,8	17,3	112,2
	Женщины	15,9	7,7	24,0	51,9**	19,7	84,1
	Мужчины	35,2	0	75,5	68,3	17,4	119,1
	30-60 лет	44,3	0	102,1	81,8	23,7	139,9
	60-69 лет	30,9	16,6	45,3	60,7	23,8	97,7
	70-80 лет	11,6	7,5	15,6	62,3**	7,0	117,5

* - САТ - COPD Assessment Test - шкала выраженности симптоматики; ** - достоверность разницы по сравнению с САТ 7-19 ($P < 0,05$).

Легочная гипертензия сопровождалась значительным повышением медианы уровня ИЛ-8 в крови больных ХОБЛ. Как видно из таблицы 8, достоверное повышение медианы содержания ИЛ-8 наблюдалось в основном у мужчин с СДЛА ≥ 30 мм рт.ст. в возрасте 70-80 лет, по сравнению с больными без легочной гипертензии.

Не смотря на отсутствие достоверной разницы медиан уровней ФНО и ИЛ-8 между группами больных ХОБЛ с АГ и без нее, наблюдалась некоторая закономерность при сравнительном анализе групп. Так, медианные

значения ФНО у больных ХОБЛ с АГ были незначимо выше, чем у больных без гипертензии, возможно, независимо от возраста. Тогда как, у больных ХОБЛ с АГ медиана уровня ИЛ-8 в крови была в 2 раза выше по сравнению с больными без АГ (таблица 9).

Также не удалось обнаружить существенного влияния ИМТ на уровень ФНО и ИЛ-8 в крови больных ХОБЛ. Тем не менее, медиана ИЛ-8 у больных с избыточной массой тела имела тенденцию к росту независимо от пола, но с тенденцией к снижению показателя у больных

Таблица 7. Медиана, верхний и нижний квартили уровня фактора некроза опухоли и интерлейкина-8 в крови мужчин и женщин с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от значения ОФВ1/ЖЕЛ

Цитокин	Пол / возраст	ОФВ1/ЖЕЛ*, %					
		30-49			50+		
		Me	P25%	P75%	Me	P25%	P75%
Фактор некроза опухоли, пг/мл	Оба пола	6,0	2,7	9,4	6,1	2,3	9,9
	Женщины				6,7	3,1	10,3
	Мужчины	6,0	2,7	9,4	5,9	2,0	9,8
	30-60 лет	4,7	1,2	8,2	6,2	2,7	9,7
	60-69 лет	4,5	2,6	6,5	5,3	2,8	7,8
	70-80 лет	16,0			7,1	1,8	12,3
Интерлейкин-8, пг/мл	Оба пола	154,6**	75,3	234,0	44,2	7,8	80,6
	Женщины				38,8	10,8	66,8
	Мужчины	154,6**	75,3	234,0	45,8	7,1	84,5
	30-60 лет	164,3**	75,4	253,3	46,8	0	95,5
	60-69 лет	101,0	41,7	160,3	46,6	18,2	75,0
	70-80 лет	340,0			39,3	2,0	76,6

* - ОФВ1/ЖЕЛ - объем форсированного выдоха за первую секунду / жизненная ёмкость легких; ** - достоверная разница по сравнению с ОФВ1/ЖЕЛ \geq 50% ($P < 0,05$).

Таблица 8. Медиана, верхний и нижний квартили уровня фактора некроза опухоли и интерлейкина-8 в крови мужчин и женщин с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от уровня систолического давления в легочной артерии

Цитокин	Пол / возраст	Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.					
		До 30			30 и выше		
		Me	P25%	P75%	Me	P25%	P75%
Фактор некроза опухоли, пг/мл	Оба пола	6,0	2,3	9,6	6,5	2,3	10,6
	Женщины	6,6	3,0	10,3	7,0	3,4	10,7
	Мужчины	5,7	2,1	9,4	6,4	2,0	10,7
	30-60 лет	6,3	2,4	10,2	5,3	3,1	7,5
	60-69 лет	5,2	2,7	7,6	5,4	2,9	7,9
	70-80 лет	6,7	2,1	11,3	9,3	2,3	16,3
Интерлейкин-8, пг/мл	Оба пола	35,0	5,5	64,5	97,7*	35,6	159,7
	Женщины	34,1	9,2	59,0	60,0	18,6	101,4
	Мужчины	35,3	4,3	66,4	103,7*	39,1	168,3
	30-60 лет	47,3	0	101,0	96,0	29,6	162,4
	60-69 лет	37,4	21,0	53,8	82,6	33,5	131,6
	70-80 лет	23,8	7,8	39,7	125,5*	43,9	207,1

** - достоверная разница по сравнению с систолическим давлением в легочной артерии < 30 мм рт.ст. ($P < 0,05$).

пожилого и старческого возраста по сравнению с больными нормального питания (таблица 10).

Корреляционный анализ данных показал, что при ХОБЛ уровень ФНО имел прямую связь с возрастом, стажем ХОБЛ и курения, степенью дыхательной недостаточности (ДН), значениями температуры тела и САД, а также отрицательную связь с ОФВ1 (рисунок 2).

Более чувствительным критерием оценки состояния больных ХОБЛ является уровень ИЛ-8. Уровень ИЛ-8 в крови больных ХОБЛ прямо коррелировал с возрастом больных, стажем ХОБЛ и курения, функциональным классом ИБС, САД, температурой тела и ДН,

но имел обратную корреляционную связь с ОФВ1 (рисунок 3).

В нашем исследовании не выявлена связь уровня цитокинов с ИМТ, продолжительностью стационарного лечения, числом выкуриваемых сигарет, МОС75 и уровнем диастолического артериального давления. В то же время, уровень ФНО в крови больных ХОБЛ имел прямую связь со степенью АГ ($R_{xy} 0.105$; $P=0.455$), частотой дыхательных движений ($R_{xy} 0.120$; $P=0.361$) и сердечных сокращений ($R_{xy} 0.133$; $P=0.206$), а также обратную связь – с функциональным классом ИБС ($R_{xy} -0.410$; $P<0.001$) и ХСН ($R_{xy} -0.471$; $P<0.001$), стажем ИБС ($R_{xy} -0.194$;

Таблица 9. Медиана, верхний и нижний квартиль уровня фактора некроза опухоли и интерлейкина-8 в крови мужчин и женщин с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от уровня систолического артериального давления

Цитокин	Пол / возраст	Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.					
		110-139			140-180		
		Me	P25%	P75%	Me	P25%	P75%
Фактор некроза опухоли, пг/мл	Оба пола	5,3	2,4	8,2	6,9	2,5	11,3
	Женщины	5,2	1,8	8,6	8,2	4,5	11,8
	Мужчины	5,3	2,5	8,1	6,5	1,9	11,1
	30-60 лет	6,4	2,7	10,2	5,3	2,3	8,3
	60-69 лет	5,3	2,8	7,8	5,2	2,8	7,6
	70-80 лет	3,6	1,3	5,9	9,2	3,3	15,1
Интерлейкин-8, пг/мл	Оба пола	39,3	6,7	72,0	65,3	12,7	117,9
	Женщины	28,3	13,0	43,6	49,4	13,0	85,7
	Мужчины	42,6	6,5	78,6	69,5	13,3	125,7
	30-60 лет	55,4	1,6	109,2	71,7	4,6	138,8
	60-69 лет	36,5	21,1	51,9	67,0	24,7	109,4
	70-80 лет	23,4	6,8	39,9	61,0	3,2	118,7

Таблица 10. Медиана, верхний и нижний квартиль уровня фактора некроза опухоли и интерлейкина-8 в крови мужчин и женщин с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от индекса массы тела

Цитокин	Пол / возраст	Индекс массы тела, кг/м ²					
		До 24,9			25 и более		
		Me	P25%	P75%	Me	P25%	P75%
Фактор некроза опухоли, пг/мл	Оба пола	6,0	1,6	10,3	6,3	3,4	9,1
	Женщины	7,4	2,4	12,3	6,4	3,4	9,5
	Мужчины	5,8	1,5	10,1	6,2	3,4	8,9
	30-60 лет	5,3	1,7	8,8	6,5	3,1	10,0
	60-69 лет	4,5	2,1	6,8	6,4	4,0	8,8
	70-80 лет	8,2	2,0	14,4	5,8	3,0	8,6
Интерлейкин-8, пг/мл	Оба пола	50,3	5,7	94,9	56,2	11,0	101,4
	Женщины	25,0	9,9	40,1	44,0	12,6	75,4
	Мужчины	53,2	6,6	99,8	63,2	11,6	114,7
	30-60 лет	25,1	10,3	39,9	87,5	16,0	159,0
	60-69 лет	52,8	14,2	91,4	49,4	27,6	71,3
	70-80 лет	59,0	0,0	118,1	29,8	9,4	50,3

P=0.086), ФЖЕЛ (Rxy -0.113; P=0.387) и МОС50 (Rxy -0.125; P=0.354).

Содержание ИЛ-8 в крови больных ХОБЛ характеризовалось положительной корреляцией со степенью АГ (Rxy 0.264; P<0.001), риском сердечно-сосудистых осложнений (Rxy 0.251; P=0.016), стажем ИБС (Rxy 0.482; P<0.001) и АГ (Rxy 0.172; P=0.091), числом дыхательных движений (Rxy 0.231; P=0.022) и СДЛА (Rxy 0.338; P<0.001), но отрицательной связью с функциональным классом ХСН (Rxy -0.151), ФЖЕЛ (Rxy -0.169; P=0.098), ПОС (Rxy -0.209; P=0.009), МОС25 (Rxy -0.229; P=0.007), МОС50 (Rxy -0.222; P=0.008) и ОФВ1/ФЖЕЛ (Rxy -0.388; P<0.001).

Известно, что при ХОБЛ наравне с возрастанием уровня ФНО и ИЛ-8, также повышается содержание

ИЛ-6, С-реактивного белка, миелопероксидазы, металлопротеиназы-8, интерферона- α , CD80 и CD86 [5, 14]. Поскольку воспалительная реакция при ХОБЛ связана с нейтрофильной инфильтрацией в очаге воспаления при повышенной активности ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО [12] в нашей работе для определения мы выбрали два показателя: ИЛ-8 и ФНО.

В группе сочетания ХОБЛ и метаболического синдрома (ИМТ \geq 30,0 кг/м²) уровень ИЛ-8 увеличился на 25,1%, концентрация ФНО – на 24,96% по сравнению с изолированным ХОБЛ (без ожирения, ИМТ – 19-24,9 кг/м²; P<0,05) [10]. По нашим данным, увеличение ФНО при избыточном весе составило на 5%, ИЛ-8 – на 12%, что может быть связано с малым числом больных ХОБЛ с ожирением. Установлено, что уровень ИЛ-8 тесно вза-

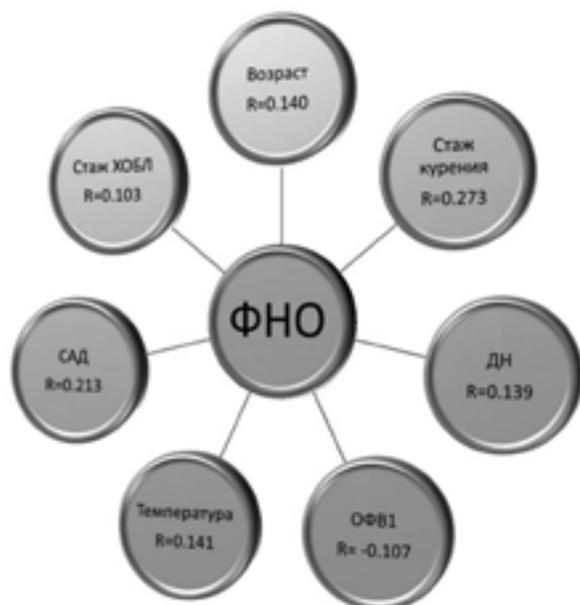


Рисунок 2. Связь уровня фактора некроза опухоли (ФНО) в крови с возрастом, температурой тела, стажем хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), стажем курения больного, степенью дыхательной недостаточности (ДН) и уровнем систолического артериального давления (САД), объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1).

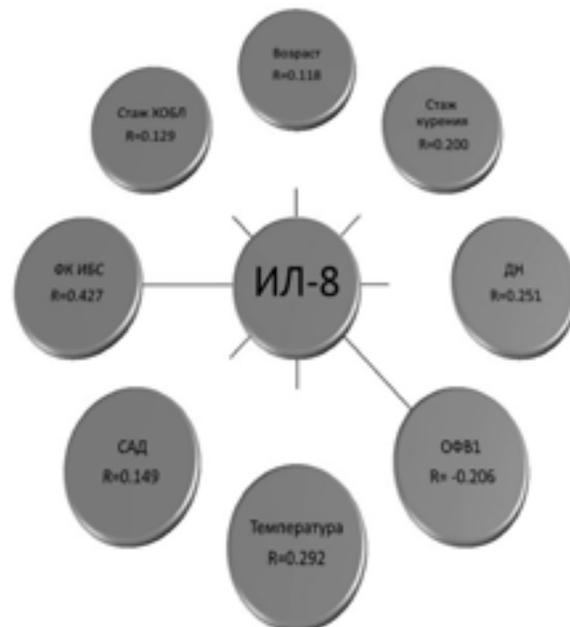


Рисунок 3. Связь уровня ИЛ-8 в крови с возрастом, температурой тела, стажем хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), стажем курения больного, степенью дыхательной недостаточности (ДН), функциональным классом (ФК) ишемической болезни сердца (ИБС), уровнем систолического артериального давления (САД), объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1).

имосвязан с длительностью течения ХОБЛ и частотой ее обострений ($r=0,832$, $p<0,05$; $r=0,691$, $p<0,05$ соответственно) [10]. Результаты нашей работы показали менее выраженную связь этих показателей.

ФНО также играет центральную роль в развитии скелетных миопатий. По результатам исследования M. Di Francia и соавт. [16] содержание ФНО в крови больных ХОБЛ с кахексией почти в 10 раз превышал референсные значения (70,2 против 7,8 пг/мл; $p<0,001$); а при ХОБЛ без кахексии показатель не отличался от нормы (6,7 пг/мл) [4].

При переходе ХОБЛ от II к III–IV стадии установлено достоверное различие по уровню ФНО на 67% ($p<0,05$). Сравнение больных I и III–IV стадии ХОБЛ показало достоверное повышение уровня ИЛ-8 и ФНО соответственно в 3,53 и 2,53 раза ($p<0,05$) [6]. В другом исследовании показано, что наибольший уровень ИЛ-8 в сыворотке крови был отмечен в третью стадию заболевания и составил $28,69 \pm 2,92$ пг/мл ($p < 0,005$), к четвертой стадии болезни отмечено снижение значений ИЛ-8 в крови — $16,2 \pm 1,04$ пг/мл ($p < 0,005$), возможно, это связано с применением кортикостероидов для купирования обострения [12]. Аналогичная зависимость уровня ИЛ-8 в крови от тяжести течения ХОБЛ была обнаружена и в нашем исследовании.

Некоторые показатели иммунитета, в частности С-реактивный белок, ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО, интерферон- α , CD80, CD86, miR-34, уровень экспрессии рецептора аденозина-2 моноцитов человека,

параметры антиоксидантного звена, а также уровень ангиотензина-II, могут быть использованы для оценки степени тяжести ХОБЛ в динамике, а также обладают важной значимостью для прогнозирования и профилактики коморбидных состояний [5].

Выводы

1. Возраст больных ХОБЛ является фактором, существенно влияющим на уровень цитокинов в крови.
2. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что провоспалительные цитокины ИЛ-8 и ФНО, являются маркерами обострения и прогрессирования ХОБЛ.
3. Наиболее чувствительным критерием оценки состояния больных ХОБЛ является уровень ИЛ-8 в крови по сравнению с содержанием ФНО.
4. При изучении цитокинового статуса больных ХОБЛ необходимо учитывать коморбидные состояния, которые могут играть важную роль в регуляции уровня цитокинов. ■

Гамзатова Пахай Якубовна, аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала. Маммаев Сулейман Нураттинович, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала. Гамзаева Айшат Увайсовна, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии Дагестан-

ского государственного медицинского университета, Махачкала. **Магомедова Зарема Саидовна**, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала. **Раиса Герейхановна Сулейманова**, к.м.н.,

ассистент кафедры нормальной физиологии Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала. Автор, ответственный за переписку — Гамзатова Пахай Якубовна, E-mail: yakub000@yandex.ru. Тел. 8964 052 1022.

Литература:

1. Абдуллаева Э.К., Атаев М.Г., Гасанова З.М., Бураганова Ш.Г., Бураганова З.Г. Социально-экономические потери при смертности населения Дагестана от болезней органов дыхания. Проблемы экологической медицины: материалы II Республиканской научно-практической конференции / Под ред. С.А. Абусуева, Дж.Г. Хачирова. Махачкала: ИПЦ ДГМА, 2013. Ч. 1. с. 152-163.
2. Абусуев С.А., Мурзаев А.М., Атаев М.Г. Структура смертности населения сельской местности и городов Республики Дагестан. Проблемы экологической медицины: материалы VII научно-практической конференции / Под ред. М.Г. Атаева. Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2017. с. 19-22.
3. Авдеев С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации. Пульмонология 2008. № 1. С. 5-10.
4. Авдеев С.Н. Системные эффекты у больных ХОБЛ. URL: <http://st.asvomed.ru/php/content.php?id=3686> (01.10.2017).
5. Атякин Д.А., Цветикова Л.Н., Лобеева Н.В., Будневский А.В., Овсянников Е.С. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких. Успехи современного естествознания 2015. № 9-2. С. 195-197.
6. Блюм Н.Э., Антонов А.Р., Асадуллина Р.Р., Сафронов И.Д. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких. Русский медицинский журнал 2006; 14(22):1620 -1621.
7. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В., Дробышева Е.С. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких. Клиническая медицина 2014. Т. 92 (9). С. 16-21.
8. Верткин А.Л., Скотников А.С. Тихоновская Е.Ю. и др. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления. РМЖ «Медицинское обозрение». 2014. №11. С. 811-817.
9. Долинина Л.Ю., Делиева А.Н., Каклюгин А.П., Богданова Е.О., Галкина О.В., Трофимов В.И. Сравнительный анализ уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стадии заболевания. Архив внутренней медицины 2012. № 1. С. 64-67.
10. Киреев С.А., Рязанов А.С., Еременко Н.Н., Деменко Е.Г. ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом: особенности клинических проявлений и лабораторные показатели системного воспаления. Биомедицина 2010, № 4, С. 40-45
11. Сеитова Г.Н., Букреева Е.Б., Кремис И.С., Пузырёв В.П. Ассоциация полиморфных вариантов генов цитокинов (TNF и IL8) с развитием хронической обструктивной болезни легких. Бюллетень сибирской медицины 2010, № 3, С. 91-98.
12. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотилов Б.А., Типикин В.А., Баранова Н.И. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких. Медицинская иммунология 2019, Т. 21, № 1, с. 89-98.
13. Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. Российское респираторное общество, 2018.
14. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Клинические рекомендации: Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Российское респираторное общество, 2016. 68 с.
15. Bosse S. Einfluss von Beclometason HFA-134 auf die Lungenfunktion, die Lebensqualität und die Freisetzung pro-und antiinflammatorischer Zytokine bei Patienten mit chronischobstruktiver Lungenerkrankung: Zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae / Susanne Bosse; Medizinischen Fakultät der Charité — Universitätsmedizin Berlin. Brandenburg, 2006. 75S.
16. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994;150(5 Pt 1):1453-5.
17. Marcu C. Veränderungen der Körperzusammensetzung von COPD-Patienten: Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin / C. Marcu; Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes. Kronstadt, Rumänien, 2009. 98 S.
18. Murali Mohan B.V., Sen T., Ranganatha R. Systemic Manifestations of COPD. The Journal of the Association of Physicians of India. 2012. Vol. 60. P. 44-47.