

Комплексный анализ факторов риска, влияющих на прогрессирование хронической обструктивной болезни легких

В.А.НИКИТИН, И.А. СТАРОДУБЦЕВА, Л.В. ВАСИЛЬЕВА, А.В. ПОПОВ

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

Резюме

Цель исследования. Анализ факторов риска, оказывающих влияние на прогрессирование хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. В исследование вошли 259 больных ХОБЛ I и III стадии заболевания, средний возраст $54,3 \pm 11,7$ года, продолжительность заболевания $10,1 \pm 5,7$ года. Пациенты разделены на 2 группы: I группа ($n=119$) – больные ХОБЛ с III стадией заболевания, II группа ($n=140$) – больные ХОБЛ с I стадией. Группу контроля составили 30 здоровых лиц. В рамках исследования проанализированы характерные признаки, являющиеся маркерами прогрессирования ХОБЛ с использованием многомерного регрессионного и корреляционного анализа.

Результаты. Уровень маркеров системного воспаления сыворотки крови больных ХОБЛ: фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α ; относительный риск – ОР 3,25); интерлейкин-8 (ИЛ-8; ОР 2,1); высокочувствительный С-реактивный белок (hs-СРБ; ОР 3,52) в сочетании с традиционными факторами риска: продолжительное течение заболевания (ОР 2,3), возраст (ОР 1,65), курение (ОР 1,65), а также избыточный вес (ОР 2,45), ранняя менопауза (ОР 3,52), отягощенная респираторная наследственность (ОР 3,05) и сопутствующая кардиоваскулярная патология повышают риск прогрессирования ХОБЛ в несколько раз.

Заключение. Значительный вклад в прогрессирование ХОБЛ вносят прежде всего не модифицируемые факторы риска, такие как отягощенная наследственность, ранняя менопауза, продолжительное течение заболевания и наличие коморбидной сердечно-сосудистой патологии. Относительный риск повышается при увеличении концентрации маркеров системного воспаления (ФНО- α , ИЛ-8 и hs-СРБ), которые достоверно умеренно коррелируют с клиническими проявлениями ХОБЛ: кашель и одышка, оцененные по ВАШ в миллиметрах.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, факторы риска, прогрессирование, маркеры системного воспаления.

The complex analysis of risk factors, influencing on the progression of chronic obstructive pulmonary disease

V.A. NIKITIN, I.A. STARODUBTSEVA, L.V. VASILIEVA, A.V. POPOV

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Summary

Aim. The aim of the study is the analysis of risk factors, influencing on the progression of chronic obstructive pulmonary disease.

Materials and methods. 259 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) I and III stages, mean age $54,3 \pm 11,7$ and the duration of the disease $10,1 \pm 5,7$. Patients were divided into 2 groups: I group ($n=119$) – with III stage of disease, II group ($n=140$) – COPD with I stage. 30 healthy were involved in control group. The risk factors of progression of COPD were determined with the use of regressive and correlative analyses.

Results. The level of markers of systemic inflammation in serum of patients with COPD: TNF- α (RR 3,25); IL-8 (RR 2,1); hs-CRP (RR 3,52) in combination with traditional risk factors (long course of the disease (RR 2,3), age (RR 1,65), smoking (RR 1,65), and also obesity (RR 2,45), early menopause (RR 3,52), hereditary respiratory predisposition (RR 3,05), and also coexisting cardiovascular pathology increase the risk of COPD progression several times.

Conclusion. According to the results of this trial, unmodified risk factors such as hereditary predisposition, early menopause, long course of the diseases and coexisting cardiovascular pathology contribute significantly on progression of COPD. The relative risk increases with increasing of concentration of markers of systemic inflammation (TNF- α , IL-8 and hs-CRP), that correlate with clinical manifestations of COPD: cough, shortness of breath on VAS in mm.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, risk factors, progression, markers of systemic inflammation.

АД – артериальное давление
ВАШ – визуальная аналоговая шкала в миллиметрах
ВФЛ – вентиляционная функция легких
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛ-8 – интерлейкин-8
ИФА – иммуноферментный анализ
ОР – относительный риск

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ФВД – функция внешнего дыхания
ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЭКГ – электрокардиограмма
СРБ – С-реактивный белок
hs-СРБ – высокочувствительный СРБ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к заболеваниям с прогрессирующим нарушением функции внешнего дыхания (ФВД), ассоциированное с воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение различными патогенными агентами и газами [1].

По мнению R.A. Wise и соавт. [2], прогрессирование заболевания ассоциировано с динамикой объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), т.е. характеризуется снижением легочных функций. Важной причиной ва-

риабельности скорости прогрессирования ХОБЛ является недооценка сопутствующей патологии [3]. Наличие сопутствующих заболеваний и повышение специфических маркеров воспаления являются неблагоприятными прогностическими признаками дальнейшего прогрессирования заболевания [3].

Известно, что уровень интерлейкина-8 (ИЛ-8) в сыворотке крови повышается по сравнению со здоровыми лицами в период обострения ХОБЛ, способствуя нейтрофилии

дыхательных путей [4], повышение С-реактивного белка (СРБ) ассоциировано с последующей госпитализацией и завит от фактора риска курения и возраста больного [5–9].

Согласно национальным рекомендациям Российского респираторного общества 2016, течение ХОБЛ представляет собой чередование стабильной фазы и обострения заболевания, но у разных людей оно протекает неодинаково. Однако общим является прогрессирование ХОБЛ, особенно если продолжается воздействие на пациента ингалируемых патогенных частиц или газов [10].

Многочисленные исследования, посвященные изучению факторов риска развития и прогрессирования заболевания, противоречивы и требуют системного подхода с тщательным анализом специфических показателей.

Цель исследования – анализ факторов риска, оказывающих влияние на прогрессирование ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование вошли 259 больных ХОБЛ, средний возраст $54,3 \pm 11,7$ года, из них 75% женщин и 25% мужчин, средняя длительность заболевания $10,1 \pm 5,7$ года. В сравниваемых группах больных ХОБЛ в 50% и более случаев пациенты имели длительное течение заболевания – более 10 лет.

Критерии включения: диагноз ХОБЛ в соответствии с рекомендациями GOLD, 2014 [1], I и III стадии заболевания.

Критерии исключения: больные ХОБЛ, имеющие II стадию заболевания, другие заболевания органов дыхания (активный туберкулез, саркоидоз, интерстициальные заболевания, поражение плевры и т.п.) и внелегочной патологией, способной повлиять на показатели ФВД (неврологические заболевания, хроническая сердечная недостаточность II–III стадии, онкологические заболевания).

В зависимости от стадии заболевания больные разделены на 2 группы: I ($n=119$) – больные ХОБЛ, имеющие III стадию заболевания, больные ХОБЛ I стадии вошли во II группу ($n=140$). Группу контроля составили 30 здоровых лиц, сопоставимые по полу и возрасту. Показатели ФВД у больных ХОБЛ в сравниваемых группах больных представлены в **табл. 1**.

Исследование соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией, и одобрено локальным этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Уровень ИЛ-8, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и высокочувствительный СРБ (hs-СРБ) определяли с использованием готовых коммерческих наборов Bender Medsystems и BioSystems (Испания) методом иммуноферментного анализа (ИФА).

В рамках аналитического одномоментного поперечного исследования проанализированы характерные признаки, являющиеся маркерами прогрессирования ХОБЛ. В дополнение к традиционным факторам риска оценена сопутствующая сердечно-сосудистая патология, верифицированная исходя из анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных, включая анализ электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, суточное мо-

Таблица 1. Значения ОФВ₁ в сравниваемых группах больных

| Показатель | Больные ХОБЛ ($n=259$) | | Здоровые ($n=30$) |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | I группа ($n=119$) | II группа ($n=140$) | |
| ОФВ ₁ (%) | 42,65* (35,18; 49,14) | 85,43* (80,46; 89,33) | 98,42 (96,15; 99,21) |

* $p < 0,01$.

нитирование артериального давления (АД) и ЭКГ по общепринятой методике. Клинические проявления ХОБЛ: кашель и одышку определяли с применением визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). По результатам анамнестического исследования выделены пациенты, имеющиеотягощенную наследственность по заболеваниям органов дыхания: оба родителя или один из них страдали хроническим обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой и др.

Для оценки относительного риска (ОР) использовали регрессионный анализ. Зависимость переменных определяли классическим корреляционным методом.

Результаты и обсуждение

Наряду с традиционными факторами риска, оказывающими влияние на прогрессирование ХОБЛ (**табл. 2**): продолжительное течение заболевания (ОР 2,3), возраст (ОР 1,65), курение (ОР 1,65), а также избыточный вес (ОР 2,45), ранняя менопауза (ОР 3,52) и отягощенная респираторная наследственность (ОР 3,05), следует отметить уровень маркеров воспаления сыворотки крови больных ХОБЛ, в несколько раз превышающих значения в группе здоровых лиц: ФНО- α (ОР 3,25), ИЛ-8 (ОР 2,1), hs-СРБ (ОР 3,52). Кроме того, сопутствующая сердечно-сосудистая патология, представленная преимущественно артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и гиперхолестеринемией (ОР 2,14), оказывала значительное влияние на прогрессирование основного заболевания. Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов также доказывают необходимость оценки коморбидного фона, включая преимущественно заболевания сердечно-сосудистой системы вследствие их непосредственного влияния на темп прогрессирования основного заболевания и контроль терапии [3, 10–12]. Результаты регрессионного анализа представлены в **табл. 2**.

При изучении содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови отмечено превышение их значений по сравнению с группой контроля. Установлено достоверное 4-кратное преобладание показателей у больных ХОБЛ, имеющих III стадию заболевания ($p < 0,001$). Пороговые значения провоспалительных цитокинов в среднем составили 2,05 (1,88; 4,51) – ИЛ-8 и 0,58 (0,35; 1,4) – ФНО- α . Значения маркера воспаления hs-СРБ варьировали в пределах $3,4 \pm 1,9$. Уровень провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-8, значимо умеренно коррелировал с уровнем hs-СРБ сыворотки крови больных ХОБЛ, достигнув значений 0,876 и 0,812 ($p < 0,01$). Отмечена также достоверная положительная взаимосвязь уровня провоспалитель-

Сведения об авторах:

Никитин Владимир Анатольевич – к.м.н., ассистент каф. терапии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Васильева Людмила Валентиновна – д.м.н., проф., зав. каф. терапии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Попов Александр Васильевич – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней

Контактная информация:

Стародубцева Ирина Александровна – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, тел.: +79103422522; e-mail: starodubtseva.ira1@gmail.com

Таблица 2. Факторы риска прогрессирования ХОБЛ

| Признак | ХОБЛ III стадии (n=119) | ХОБЛ I стадии (n=140) | ОР | p по χ^2 |
|---|-------------------------------|-----------------------------|------|---------------|
| Возраст > 45 лет | 60 (50,7) | 52 (37,4) | 1,65 | 0,04 |
| Продолжительность ХОБЛ > 10 лет | 90 (75,2) | 67 (48) | 2,3 | 0,005 |
| Наследственность по заболеваниям органов дыхания | 50 (41,5) | 27 (19,3) | 3,05 | 0,0001 |
| Болезни органов дыхания в раннем детском возрасте | 25 (21,2) | 16 (11,5) | 2,07 | 0,03 |
| ↑ ФНО- α в сыворотке крови | 68 (57,5) | 38 (27,3) | 3,25 | 0,0001 |
| ↑ ИЛ-8 в сыворотке крови | 58 (48,5) | 17 (12,2) | 2,1 | 0,009 |
| ↑ hs-СРБ в сыворотке крови | 55 (46,3) | 20 (14,1) | 5,01 | 0,0 |
| Общий холестерин > 5 ммоль/л | 44 (37,2) | 30 (21,4) | 2,14 | 0,008 |
| Менопауза до 45 лет | 30 (24,6) | 9 (6,5) | 3,52 | 0,0001 |
| Гипергликемия | 21 (17,4) | 16 (11,4) | 1,8 | 0,03 |
| Курение | 105 (88,2) | 76 (54,1) | 1,67 | 0,001 |
| ИМТ > 25 кг/м ² | 68 (57,2) | 38 (27,4) | 2,45 | 0,0001 |
| Сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы | 90 (75,5) | 37 (26,4) | 6,3 | 0,0001 |

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 3. Взаимосвязь маркеров системного воспаления у больных ХОБЛ

| Признак | ИЛ-8 | ФНО- α |
|---------------|-------|---------------|
| Одышка по ВАШ | 0,793 | 0,698 |
| Кашель по ВАШ | 0,646 | 0,551 |
| hs-СРБ | 0,876 | 0,812 |

p < 0,01

ных цитокинов, одышки и кашля, оцененные по ВАШ (табл. 3).

В свете последних исследований прослеживается четкая взаимосвязь между уровнем белков острой фазы, СРБ, фибриногена, воспалительных цитокинов и обострением ХОБЛ [9]. В систематическом обзоре R.A. Stockley [11] приведены результаты ряда исследований уровня ИЛ-8, ФНО- α и СРБ. Показано, что повышение этих показателей у больных ХОБЛ коррелирует с увеличением тяжести заболевания, частотой обострений и снижением функции легких. По результатам настоящего исследования вышеперечисленные показатели имели умеренную достоверную взаимосвязь с клиническими маркерами заболевания: одышка и кашель. Именно кашель с мокротой, по результатам исследования Copenhagen City Heart Study, оказывал отрицательное влияние на темп прогрессирования нарушения функции легких и риск смерти [13–15]. Сердечно-сосудистые заболевания являются частой коморбидной патологией у больных ХОБЛ. В продолжительном исследовании большой выборки пациентов (около 20 000 больных) установлено, что ХОБЛ способствует возникновению и прогрессированию ИБС. Сочетание сердечно-сосудистой патологии и ХОБЛ приводит к увеличению частоты обостре-

ний последней, активации провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8), усилению эндотелиальной сосудистой дисфункции и дисфункции миокарда левого желудочка, увеличению риска безболевого ишемии миокарда [16, 17]. В настоящем исследовании получены аналогичные результаты: риск прогрессирования ХОБЛ возрастал в 2 раза у больных, имеющих сопутствующую кардиологическую патологию.

Для ХОБЛ основным фактором риска, влияющим на формирование стойких нарушений вентилиционной функции легких (ВФЛ), является табачный дым. В исследовании S. Andreas и соавт. [5, 18] показано, что отказ от курения является единственным в настоящее время вмешательством, замедляющим прогрессирование ХОБЛ. Однако в нашем исследовании не удалось получить ожидаемых результатов, доказывающих значимую роль курения в течении ХОБЛ (ОР 1,67; p < 0,001).

Заключение

Исходя из результатов настоящего исследования, значительный вклад в прогрессирование ХОБЛ вносят прежде всего не модифицируемые факторы риска, такие как отягощенная наследственность, ранняя менопауза, продолжительное течение заболевания и наличие коморбидной сердечно-сосудистой патологии. Относительный риск повышается при увеличении концентрации маркеров системного воспаления (ФНО- α , ИЛ-8 и hs-СРБ), которые достоверно умеренно коррелировали с клиническими проявлениями ХОБЛ: кашель и одышка, оцененные по ВАШ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. National Heart, Lung, and Blood Institute. Update 2011. www.goldcopd.com.
- Wise RA. The value of forced expiratory volume in 1 second decline on the assessment of chronic obstructive pulmonary disease progression. *Am J Med.* 2006;19(10):4-11.
- Мамаева М.Г., Демко И.В., Вериго Я.И., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Хендогоина В.Т. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение.* 2014;1(85):12-19. [Mamaeva MG, Demko IV, Verigo YaI, Kraposhina AYU, Solov'eva IA, Khendogina VT. Markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2014;1(85):12-19. (In Russ.)]

4. Koarai A, Sugiura H, Yanagisawa S, Ichikawa T, Minakata Y, Matsunaga K, Hirano T, Akamatsu K and Ichinose M. Oxidative Stress Enhances Toll-Like Receptor 3 Response to Double-Stranded RNA in Airway Epithelial Cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2010; 42(6): 651-660. doi: 10.1165/rcmb.2008-0345OC.
5. Andreas S, Hering T, Muhlig S, et al. Smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(16):276-282. doi:10.3238/arztebl.2009.0276
6. Цветкова О.А., Воронкова О.О. Динамика провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО α в сравнении с неспецифическими маркерами воспаления у пациентов ХОБЛ на фоне терапии β_2 -агонистами короткого действия. *XI Всероссийский конгресс «Человек и медицина»*. Тезисы, 2004, с. 278. [Tsvetkova OA, Voronkova OO. Dynamics of proinflammatory cytokines IL-6 and TNF-alpha compared with nonspecific markers of inflammation in patients with COPD on base of β_2 -agonist therapy, long-acting. *XI All-Russian Congress «Man and medicine»*. Book of abstracts, 2004, p. 278. (In Russ.)]
7. Цветкова О.А., Воронкова О.О. Роль провоспалительных цитокинов в прогрессировании ХОБЛ и их динамика на фоне длительной бронхолитической терапии. Российское респираторное общество. *XIV Национальный конгресс органов дыхания*. Тезисы, 2004, с. 546. [Tsvetkova OA, Voronkova OO. The role of inflammatory cytokines in the progression of COPD and their dynamics on the base of prolonged bronchodilator therapy. Russian Respiratory Society. *XIV National Congress on Respiratory Diseases*. Book of abstracts. 2004, p. 546. (In Russ.)]
8. Ridker P. C-Reactive Protein and the Prediction of Cardiovascular Events Among Those at Intermediate Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; 49 (21): 2129-2138. doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.052
9. Samy N, El-Maksoud A, Khayyal A, et al. Clinical utility of biomarkers as predictors of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *New York Science Journal*. 2010; 3(3): 25-32. doi:10.7537/marsnys030310.05
10. Клинические рекомендации Российского респираторного общества «Хроническая обструктивная болезнь легких». 2016.— 69 с. [Clinical guidelines of Russian respiratory society «Chronic obstructive pulmonary disease». 2016. – 69 p. (In Russ.)]
11. Stockley R. Progression of chronic obstructive pulmonary disease: impact of inflammation, comorbidities and therapeutic intervention. *Current Medical Research and Opinion*. 2009; 25(5): 1235-1245. doi: 10.1185/03007990902868971.
12. Lange P. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of infection. *Pneumonol Alergol Pol*. 2009; 77 (3):284-288.
13. Prescott E, Lange P and Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *European Respiratory Journal*. 1995; 8(8): 1333-1338. doi: 10.1183/09031936.95.08081333
14. Vestbo J, Prescott E and Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1996; 153(5): 1530-1535. doi: 10.1164/ajrccm.153.5.8630597
15. Осадчук М.А., Зарубина Е.Г., Мишина Е.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний. *Клиническая медицина*. 2006;(5): 31-34. [Osadchuk MA, Zarubina EG, Mishina EA. The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of combined cardio-pulmonary diseases. *Clinical medicine*. 2006;(5): 31-34. (In Russ.)]
16. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, et al. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet*. 1996; 348 (9027): 567-572. doi.org/10.1016/s0140-6736(96)02374-4
17. Теблов К.И., Спасский А.А., Фомина К.А., Жилев Е.В. Факторы, влияющие на прогрессирование ХОБЛ и бронхиальной астмы. М.: *Capital Press*, 2015: 65. [Tebloev KI, Spassky AA, Fomina KA, Zhylayev EV. Factors, that influence on the progression of COPD and BA. М.: Capital Press, 2015:65. (In Russ.)]
18. Tonnesen P, Carrozzi L, Fagestrom KO, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J*. 2007; 29(2): 390-417. doi.org/10.1183/09031936.00060806

Поступила 02.11.2016