

# РОЛЬ ИНДУЦИРОВАННЫХ КУРЕНИЕМ НАРУШЕНИЙ РАСТВОРИМЫХ МОЛЕКУЛ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ В ФОРМИРОВАНИИ И РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

УДК 613.84:612.014.1:616.24–002.3

Поступила 7.04.2015 г.

**Е.В. Макарова**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

**Цель исследования** — изучить изменение сывороточного содержания растворимых молекул межклеточной адгезии под влиянием курения и оценить роль выявленных нарушений в формировании и развитии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

**Материалы и методы.** В исследование включены 82 курильщика (24 женщины и 58 мужчин в возрасте 19–72 лет) и 52 практически здоровых некурящих донора (17 женщин и 35 мужчин в возрасте 20–57 лет). Среди курильщиков были выделены следующие группы: 1) курильщики с нормальной легочной функцией, средний индекс курения  $11,2 \pm 4,3$  пачка-лет — 32 человека; 2) курильщики с нарушением бронхиальной проходимости (больные со стабильной фазой ХОБЛ), индекс курения  $<30$  пачка-лет — 17 пациентов; 3) курильщики с нарушением бронхиальной проходимости (больные со стабильной фазой ХОБЛ), индекс курения  $\geq 30$  пачка-лет — 33 пациента. Проводили клиническое исследование, подсчет индекса курения (пачка-лет), САТ-тест, оценку одышки (mMRC), функции внешнего дыхания (ФВД), рентгенографию органов грудной клетки, микроскопическое и микробиологическое исследование мокроты, определение сывороточного содержания растворимых антигенов межклеточной адгезии — sCD50 (sICAM-3) суммарного, sCD54 (sICAM-1) суммарного и олигомера — иммуноферментным методом.

**Результаты.** У курильщиков 1-й группы обнаружено повышение количества антигенов sCD54 (олигомера и суммарного) и sCD50 по сравнению с некурящими донорами, что может отражать стимулирующее действие табачного дыма на процесс миграции клеток в очаг воспаления. У курильщиков — больных ХОБЛ 2-й группы суммарный антиген sCD54 был выше, чем у доноров, остальные молекулы находились в пределах нормальных значений. У злостных курильщиков — больных ХОБЛ (3-я группа) отмечалось снижение всех тестируемых молекул по сравнению как с контрольной, так и со 2-й группой. Выявлена отрицательная корреляционная связь между сывороточным уровнем sCD50 и индексом курения, а также положительная связь между содержанием суммарного sCD54 и показателями ФВД. Интенсивность курения оказывала влияние и на течение ХОБЛ. У больных 3-й группы было больше обострений за год, им чаще требовались системные глюкокортикоиды и антибиотики, был выше индекс одышки и балл САТ-теста.

**Заключение.** Обнаруженные индуцированные курением нарушения в сети растворимых молекул межклеточной адгезии вносят свой вклад в формирование и прогрессирование обструктивных нарушений и хронического воспаления при ХОБЛ. Низкий уровень растворимых молекул адгезии является маркером тяжелого течения ХОБЛ с частыми обострениями.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких; ХОБЛ; растворимые молекулы межклеточной адгезии; sICAM-1; sICAM-3; курение.

## English

## The Role of Smoking-Induced Alterations of Soluble Intercellular Adhesion Molecules in the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

**E.V. Makarova**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics

Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

**The aim of the investigation** was to study the alterations in the serum level of soluble intercellular adhesion molecules (sICAM) under the influence of smoking and to assess the role of the revealed impairment in the formation and development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Materials and Methods.** The study included 82 smokers (24 women and 58 men aged 19 to 72 years) and 52 healthy non-smoking donors (17 women and 35 men aged 20 to 57 years). The smokers were divided into the following groups: 1) smokers with normal lung function (mean

**Для контактов:** Макарова Екатерина Вадимовна, e-mail: e\_makarowa@mail.ru

smoking index of  $11.2 \pm 4.3$  pack-years) — 32 patients; 2) smokers with airflow limitation (COPD patients) with smoking index of  $<30$  pack-years — 17 patients; 3) smokers having airflow limitation (COPD patients) with smoking index of  $\geq 30$  pack-years — 33 patients. The subjects underwent clinical examination, CAT test, assessment of dyspnea (mMRC) and smoking index (pack-years), pulmonary function test (PFT), chest radiography, microscopic and microbiological examination of sputum. The serum level of soluble intercellular adhesion antigens sICAM-3 (sCD50) total and sICAM-1 (sCD54) total and oligomer were determined by enzyme immunoassay.

**Results.** The smokers of group 1 were found to have elevated levels of sCD54 antigens (oligomer and total) and sCD50 compared to non-smoking donors, which may reflect a stimulatory effect of tobacco smoke on cell migration into the inflammation focus. Total sCD54 antigen was higher in smoking COPD patients of group 2 than that of the donor group. There was a decrease in all tested molecules in heavy smokers, COPD patients (group 3), compared to both the control and group 2. There was found a negative correlation between the serum level of sCD50 and smoking index as well as a positive correlation between the level of total sCD54 and PFT parameters. Smoking intensity affected COPD progression. In group 3 the patients had higher mMRC dyspnea index and CAT test score; they had more exacerbations during a year, more frequent application of systemic corticosteroids and antibiotics than the patients in other groups.

**Conclusion.** The revealed smoking-induced alterations in the network of soluble intercellular adhesion molecules contribute to the formation and progression of obstructive disorders and chronic inflammation in COPD. Low level of soluble adhesion molecules is a marker of severe COPD with frequent exacerbations.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; COPD; soluble intercellular adhesion molecules; sICAM-1; sICAM-3; smoking.

Рост распространенности и смертности от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) во многом связан с увеличивающимся значением факторов риска, основным из которых является курение. По данным ВОЗ, в мире курят 22% взрослого населения, в России — 39,1%. От причин, связанных с курением, ежегодно умирают 6 млн. человек [1].

Механизмы повреждающего действия табачного дыма многообразны. Среди них важное значение имеет стимуляция костномозгового кроветворения, ведущая к повышению количества незрелых нейтрофилов как в системной циркуляции, так и в легочных сосудах — нейтрофильная инфильтрация легких у курильщиков является хорошо известным феноменом [2].

В осуществлении начального этапа миграции нейтрофилов к очагу воспаления центральную роль играют молекулы межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecules — ICAM) ICAM-1 и ICAM-3, экспрессированные на лейкоцитах, эпителиальных, покоящихся эндотелиальных и других клетках [3]. Экспрессию молекул адгезии стимулируют воспалительные медиаторы, окислительный стресс и другие факторы.

Наряду с мембранными формами молекул адгезии функционально активными являются и их растворимые формы (soluble, s-формы), образующиеся в результате протеолитического шеддинга или альтернативного сплайсинга ДНК. При патологических состояниях нарушается не только экспрессия мембранных форм ICAM-1 и ICAM-3, но и содержание их растворимых форм в биологических жидкостях [4]. При ХОБЛ растворимый ICAM-1 рассматривается также как один из биомаркеров заболевания. Однако не всегда в исследованиях учитывается статус курения, несмотря на значимость этого фактора в патогенезе ХОБЛ. Данный факт обуславливает необходимость оценки значения sICAM-1 с учетом влияния табачного дыма на содержание молекул адгезии.

**Цель исследования** — изучить изменение сывороточного содержания растворимых молекул адгезии под влиянием курения и оценить роль выявленных наруше-

ний в формировании и развитии хронической обструктивной болезни легких.

**Материалы и методы.** Работа выполнена на базе Городской клинической больницы №10 Н. Новгорода. В исследование были включены 82 курильщика (24 женщины и 58 мужчин в возрасте 19–72 лет) и 52 практически здоровых некурящих донора (17 женщин и 35 мужчин в возрасте 20–57 лет). Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом Городской клинической больницы №10. От каждого пациента получено информированное согласие.

Среди курильщиков были выделены следующие группы: 1-я группа — курильщики с нормальной легочной функцией (модифицированный индекс Тиффно  $\geq 0,7$ ) — 32 человека; 2-я — курильщики с нарушением бронхиальной проходимости (больные ХОБЛ; модифицированный индекс Тиффно  $< 0,7$ ), индекс курения  $< 30$  пачка-лет — 17 пациентов; 3-я — курильщики с нарушением бронхиальной проходимости (больные ХОБЛ; модифицированный индекс Тиффно  $< 0,7$ ), индекс курения  $\geq 30$  пачка-лет — 33 пациента. Среди больных ХОБЛ 30 пациентов имели спирометрическую стадию GOLD II, 20 больных — GOLD III, на момент обследования у всех отмечалась стабильная фаза заболевания. В исследование не включались больные, имевшие обострение ХОБЛ и получавшие системные глюкокортикоиды (ГК) и антибиотики в течение 6 предшествующих недель, а также перенесшие острую инфекцию дыхательных путей с антибактериальной терапией в течение 4 нед до исследования. Кроме того, критерием невключения служило наличие бронхиальной астмы, туберкулеза, бронхоэктатической болезни легких и других заболеваний органов дыхания; онкопатологии любой локализации, диффузных заболеваний соединительной ткани, декомпенсированных заболеваний сердца, печени, почек, острого коронарного синдрома, острых респираторных вирусных инфекций и других состояний, которые могли оказать влияние на результаты обследования.

Пациенты ХОБЛ получали терапию в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи взрослому населению. При стабильном течении все больные ХОБЛ получали бронходилататоры длительного и короткого действия, 32% больных — ингаляционные стероидные ГК; в период обострения назначались по показаниям системные ГК, антибиотики, муколитики и другие препараты.

У всех курильщиков и некурящих доноров наряду с общеклиническим обследованием проводили изучение функции внешнего дыхания (ФВД) с использованием спирографа MicroLab

(Micro Medical, Англия) с вычислением следующих показателей: объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), модифицированный индекс Тиффно (отношение ОФВ1 к форсированной жизненной емкости легких — ФЖЕЛ), мгновенные объемные скорости (МОС50 и МОС75); оценивали постбронходилатационные значения ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ, МОС50, МОС75.

У курильщиков подсчитывали индекс курения (пачка-лет). Больным ХОБЛ проводили анкетирование с использованием САТ-теста [5], оценивали выраженность одышки (mMRC) с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета [5], количество обострений за предыдущие 12 мес. Также выполняли рентгенографию органов грудной клетки, микроскопическое и микробиологическое исследование мокроты.

Сывороточное содержание антигенов sCD50 суммарного (sICAM-3), sCD54 суммарного и олигомера (sICAM-1), у всех курильщиков и некурящих доноров определяли иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител серии ИКО и поликлональных антител против антигенов мононуклеарных клеток периферической крови человека. Исследование сывороточных антигенов проводилось в Центре молекулярной биологии и биомедицины ННГУ им. Н.И. Лобачевского.

Полученные результаты представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении или в виде медианы и перцентилей Me [25p; 75p] в случае отклонения, отличного от нормального. Статистический анализ проводили с использованием критерия Пирсона, теста Стьюдента, критерия Манна–Уитни, критерия ранговой корреляции Спирмена. Математическую обработку результатов осуществляли с применением пакета статистических программ Statistica 6.0.

## Результаты

**Клиническая характеристика групп курильщиков с нормальной и нарушенной функцией внешнего дыхания.** Поскольку повреждающее воздействие курения на органы дыхания носит кумулятивный характер, в группе курильщиков с нормальной ФВД средний возраст и индекс курения оказались меньше, чем у курильщиков, имеющих нарушения бронхиальной про-

Т а б л и ц а 1

**Характеристика групп курильщиков с нормальной легочной функцией и с нарушением бронхиальной проходимости ( $M \pm SD$ )**

Показатели	Курильщики с нормальной ФВД (1-я группа, n=32)	Курильщики — больные ХОБЛ (2-я и 3-я группы, n=50)	p
Женщины/мужчины	10/22	14/36	—
Возраст, лет	28±6	62±10	0,00001
Индекс курения, пачка-лет	11,2±4,3	31±12	0,00001
Длительность ХОБЛ, лет	—	17±7	—
ОФВ1, % от должного	91,0±3,3	55±6	0,00001
ОФВ1/ФЖЕЛ, % от должного	117,0±6,4	65±8	0,00001

ходимости (табл. 1). Индекс курения в 1-й группе составлял 2–14 пачка-лет, в то время как у курильщиков, больных ХОБЛ, он колебался от 12 до 53 пачка-лет.

**Клиническая характеристика больных ХОБЛ с разным индексом курения.** Интенсивность курения оказывает влияние на течение ХОБЛ (табл. 2). У курильщиков с индексом курения  $\geq 30$  пачка-лет регистрировалось больше обострений в течение предшествующего года, в том числе умеренных и тяжелых, требующих включения в схему лечения системных ГК и/или госпитализации. Они чаще получали антибактериальные препараты для лечения обострений.

Для больных 3-й группы характерны более высокие значения степени одышки и суммарного балла по САТ-тесту на момент обследования, чаще выявляются рентгенологические изменения в легких (у 45% больных 2-й группы и у 78% — 3-й группы;  $p=0,02$ ).

Показатели ФВД также различались в группах курильщиков с ХОБЛ (табл. 3). У больных с большим стажем курения определялись более низкие значения ОФВ1 и МОС50 по сравнению с группой больных ХОБЛ с индексом курения  $< 30$  пачка-лет. У этих больных отмечались большая гнойность и бактериальная обсемененность мокроты (табл. 4). Таким образом, высокая интенсивность курения коррелировала с менее благоприятным течением заболевания, частыми обострениями, выраженными нарушениями ФВД.

**Уровень растворимых молекул межклеточной адгезии в сыворотке крови у курильщиков.** При исследовании сывороточного содержания растворимых молекул межклеточной адгезии у курильщиков без нарушений бронхиальной проходимости обнаружено статистически значимое повышение по сравнению с некурящими донорами антигенов sCD54, олигомера и суммарного, а также sCD50 (табл. 5).

Содержание растворимых молекул адгезии у курильщиков — больных ХОБЛ различалось в зависимости от длительности курения. У больных 2-й группы (с индексом курения менее 30 пачка-лет) уровень суммарного антигена sCD54 был статистически значимо повышен, а содержание димера sCD54 и антигена sCD50 не отличалось от уровня некурящих доноров. В то же время при стаже курения более 30 пачка-лет сывороточные концентрации антигенов sCD54, суммарного и олигоме-

Таблица 2  
Характеристика групп курильщиков — больных ХОБЛ

Показатели	Индекс курения <30 пачка-лет (2-я группа, n=17)	Индекс курения ≥30 пачка-лет (3-я группа, n=33)	p
<i>Клинические характеристики</i>			
Индекс курения, пачка-лет	20 [16; 25]	38 [33; 45]	0,0001
Длительность ХОБЛ, лет	10 [10; 20]	20 [10; 30]	0,13
Число обострений в год	1,3±0,5	2,3±0,7	0,0009
Общая продолжительность госпитализаций по поводу обострений за год, дни	19,5±2,3	39,1±2,8	0,03
САТ-тест, баллы	11,0±2,2	21,7±5,1	0,002
Одышка ≥3 баллов по mMRC, % от больных	60	85	0,048
<i>Терапия стабильной фазы</i>			
M-холинолитики, % от больных	53	61	0,69
β-агонисты, % от больных	76	78	0,79
Ингаляционные ГК, % от больных	18	39	0,13
<i>Терапия при обострении</i>			
Курсы системных ГК в течение предшествующего года, % от больных	10	53	0,04
≥2 курсов антибиотиков в течение предшествующего года, % от больных	Не было	30	0,01

Таблица 3  
Показатели функции внешнего дыхания у курильщиков — больных ХОБЛ

Показатели	Индекс курения <30 пачка-лет (2-я группа, n=17)	Индекс курения ≥30 пачка-лет (3-я группа, n=33)	p
ОФВ1, % от должного	70 [54; 79]	49 [38; 64]	0,03
МОС50, % от должного	53 [43; 57]	23 [16; 31]	0,02
МОС75, % от должного	36 [15; 53]	24 [18; 49]	0,8

Таблица 4  
Результаты микроскопического и микробиологического анализа мокроты

Показатели	Индекс курения <30 пачка-лет (2-я группа, n=17)	Индекс курения ≥30 пачка-лет (3-я группа, n=33)	p
Нейтрофилы мокроты	7 [1; 26]	40 [12; 100]	0,02
Число видов микроорганизмов	2 [1; 3]	3 [2; 4]	0,11
Микробные ассоциации, % от больных	59	85	0,54
Общее число КОЕ/мл, ×10 <sup>6</sup>	0,04 [0,003; 70]	39 [1,3; 170]	0,016

Таблица 5  
Содержание растворимых молекул межклеточной адгезии в сыворотке крови у курильщиков и некурящих доноров

Антиген	Некурящие доноры (n=52)	Курильщики			p (между 2-й и 3-й группами)
		1-я группа (n=32)	2-я группа (n=17)	3-я группа (n=33)	
sCD54 суммарный	64 [58; 69]	85 [75; 112]*	73 [63; 109]*	55 [10; 64]*	0,002
sCD54 олигомерный	149 [134; 158]	156 [126; 551]*	115 [98; 213]	67 [39; 77]*	0,04
sCD50	362 [341; 413]	464 [362; 652]*	309 [285; 456]	263 [216; 287]*	0,01

\* — статистическая значимость различий значений со здоровыми донорами, p<0,05.

ра, и sCD50 были статистически значимо понижены по сравнению как с некурящими донорами, так и с больными 2-й группы. Снижение количества растворимых молекул адгезии более чем на 1 стандартное отклонение (1SD) по сравнению с донорами было зарегистрировано у 64% пациентов 3-й группы.

**Корреляции между уровнем растворимых молекул межклеточной адгезии, индексом курения и функцией внешнего дыхания.** Выявлена корреляционная связь между сывороточным уровнем sCD50 и интенсивностью курения ( $R=-0,43$ ;  $p=0,04$ ). У курильщиков — больных ХОБЛ также обнаружены корреляционные связи между содержанием суммарного антигена sCD54 и показателями ФВД: ОФВ1 ( $R=0,6$ ;  $p=0,02$ ), МОС50 ( $R=0,56$ ;  $p=0,04$ ) и МОС75 ( $R=0,64$ ;  $p=0,03$ ); а показатель САТ-теста у них коррелировал с ФЖЕЛ ( $R=0,35$ ;  $p=0,02$ ).

Полученные результаты демонстрируют влияние длительного и интенсивного табакокурения на состояние иммунного ответа, в том числе на содержание молекул межклеточной адгезии. В свою очередь, дисбаланс в сети молекул адгезии ассоциирован с нарушением бронхиальной проходимости.

**Обсуждение.** Патогенетическая связь ХОБЛ и курения хорошо изучена. Ранее было показано [6, 7], что у курильщиков с ХОБЛ имеются нарушения со стороны целого ряда растворимых дифференцировочных молекул лейкоцитов, в том числе и молекул адгезии. В литературе активно обсуждается участие индуцированных курением нарушений адгезии в патогенезе ХОБЛ. По мнению ряда авторов, курение влияет как на экспрессию молекул адгезии лейкоцитами, эндотелиальными и эпителиальными клетками легких [8, 9], так и на высвобождение растворимых форм [10]. Другие источники указывают, что дисрегуляция в системе молекул адгезии является характеристикой самой ХОБЛ независимо от статуса курения [11].

Согласно нашим данным, курение оказывает существенное влияние на уровень растворимых молекул адгезии. У обследованных нами курильщиков с нормальной легочной функцией определялся высокий уровень антигенов sICAM-1 и sICAM-3 по сравнению с некурящими здоровыми лицами. Это согласуется с данными большинства авторов, которые также свидетельствуют о повышении уровня растворимого ICAM-1 в биологических жидкостях в результате кумулятивного воздействия курения [10], в том числе и пассивного. Также и у больных ХОБЛ с индексом курения, не превышающим 30 пачка-лет, выявлено повышение суммарного антигена sICAM-1. Высокий сывороточный уровень растворимых молекул адгезии у курильщиков как с нормальной, так и с нарушенной функцией легких, а также наличие корреляционной связи между интенсивностью курения и содержанием sICAM-3 свидетельствуют об участии индуцированных курением нарушений в сети молекул адгезии в патогенезе воспаления при ХОБЛ.

Известно, что курение способствует усилению ICAM-1/ $\beta$ 2-интегринзависимого рекрутирования клеток воспаления в легкие [12, 13]. Нейтрофильная инфильтрация легких, характерная для курильщиков, является также субстратом воспаления при ХОБЛ.

Участие клеточных молекул адгезии в развитии воспаления интенсивно изучается в настоящее время [14]. Известно, что ICAM-1 обеспечивает стабилизацию межклеточных взаимодействий и эндотелиальную трансмиграцию лейкоцитов и Т-лимфоцитов [15, 16]. Не так давно ICAM-1 была охарактеризована как рецептор для клеточного внедрения человеческого риновируса [17], который является частой причиной обострения ХОБЛ. Молекулы адгезии интерферируют с различными иммунными и воспалительными процессами [18], рассматривается также роль ICAM-1 в передаче сигналов [14]. Показано, что экспрессия гена ICAM-1 повышена у больных ХОБЛ [19], а блокада легочной экспрессии ICAM-1 смягчает повреждение легких при индуцированном панкреатите [20].

Растворимые формы молекул адгезии оказывают свое биологическое действие либо путем конкурентного ингибирования межклеточного взаимодействия, либо связыванием с соответствующим лигандом на поверхности клетки, вызывающим ответную реакцию, а также обладают иммуномодулирующими свойствами, имеющими отношение к базовым патологическим процессам. Таким образом, разнообразные эффекты как мембранной, так и растворимой ICAM-1 способствуют развитию ассоциированных с курением заболеваний, включая ХОБЛ, а также злокачественные, сердечно-сосудистые и др. [21].

Большое число исследователей сообщают о связи повышенного содержания sICAM-1 с наличием сердечно-сосудистой патологии и риском развития сосудистых катастроф [22, 23]. Также высокий уровень sICAM-1 зарегистрирован у пациентов с раком легких и другими пролиферативными заболеваниями [24, 25]. В генеральной популяции нарастание уровня sICAM-1 в динамике является маркером прогрессирования эмфиземы легких и снижения легочной функции [26], а у больных пневмококоном сывороточный уровень ICAM-1 рассматривается в качестве биомаркера массивного легочного фиброза [27]. Данные других авторов подтверждают, что при прогрессировании ХОБЛ на фоне снижения относительного количества моноклеарных клеток CD54<sup>+</sup> и CD50<sup>+</sup> в периферической крови и индуцированной мокроте происходит повышение уровня растворимых антигенов CD54 и CD50, коррелирующее с нарастанием бронхиальной обструкции [7].

При наличии ХОБЛ разные факторы могут оказывать влияние на содержание растворимых молекул адгезии. Если у курильщиков с нормальной ФВД уровень sICAM-1 был повышен, то у больных ХОБЛ при увеличении стажа курения мы наблюдали снижение уровня растворимых молекул адгезии. Выраженное снижение содержания молекул адгезии коррелировало с более тяжелым течением ХОБЛ (с учетом индекса одышки, САТ-теста и степени нарушения легочной функции), а также с более частыми обострениями, в том числе умеренными и тяжелыми, требующими назначения антибиотиков и системных ГК или госпитализации.

В свою очередь фармакотерапия может влиять на уровень растворимых молекул адгезии. Так, было показано, что макролидные антибиотики, часто использу-

емые при инфекциях дыхательных путей, ингибируют продукцию ICAM-1 и блокируют высвобождение растворимого ICAM-1 эпителием бронхов, что является проявлением иммуномодулирующего действия макролидов и способствует разрешению нейтрофильного воспаления [28]. В связи с этим у ряда больных 3-й группы низкий уровень sICAM можно было бы объяснить более частыми курсами антибактериальной терапии. Однако в литературе недостаточно данных о влиянии других групп антибактериальных препаратов, показанных при обострении ХОБЛ, на баланс молекул адгезии. Кроме того, в настоящее исследование не включались больные, получавшие антибиотики в течение последних четырех недель.

Другим возможным фактором, влияющим на содержание молекул адгезии, является кортикостероидная терапия. Хорошо известно, что ГК подавляют транскрипцию генов молекул адгезии. Снижение экспрессии ICAM-1 является одним из механизмов противовоспалительного действия ГК и ведет к ослаблению миграции клеток в очаг воспаления [29]. Обследованные нами пациенты 3-й группы, с выраженным снижением растворимых молекул адгезии, в 5 раз чаще получали повторные короткие курсы системных ГК по поводу обострений в течение предшествующего года по сравнению с пациентами 2-й группы, у которых уровень sCD54 и sCD50 был нормальным или повышенным. Ранее нами было показано снижение содержания растворимых форм молекул адгезии в процессе лечения системными ГК и антибиотиками обострения ХОБЛ [30]. Чтобы по возможности нивелировать эти влияния, в настоящее исследование были включены пациенты со стабильной ХОБЛ, не получавшие системных ГК в течение шести предшествующих недель.

С другой стороны, многие пациенты лечились комбинированными препаратами, включающими ингаляционные ГК. Топические гормоны в ряде случаев также могут влиять на индуцированную клеточную экспрессию молекул адгезии непосредственно в очаге воспаления [31]. Однако системные эффекты топических гормонов выражены все-таки в незначительной степени [32]. В нашем исследовании частота назначения ингаляционных ГК достоверно не отличалась у пациентов с ХОБЛ 2-й и 3-й групп, имевших различия по содержанию растворимых молекул адгезии. Вместе с тем вопрос о влиянии ингаляционных ГК на сывороточный уровень растворимых дифференцировочных молекул лейкоцитов требует отдельного изучения.

Кроме того, при оценке результатов исследования у курильщиков — больных ХОБЛ необходимо учитывать и хорошо известный в клинике феномен стероидорезистентности, который на клеточном уровне (при исследованиях *in vitro*) проявляется отсутствием адекватного ответа альвеолярных макрофагов больных ХОБЛ на кортикостероидные гормоны. При ХОБЛ ГК, даже пероральные, недостаточно ингибируют нейтрофильное воспаление, выброс цитокинов в дыхательных путях и экспрессию генов — медиаторов воспаления (включающих и молекулы адгезии), которые они подавляют в нормальных условиях. Резистентность к противовоспа-

лительному действию ГК при ХОБЛ (в отличие от бронхиальной астмы) объясняется ингибирующим влиянием табакокурения и оксидативного стресса на деацетилазу гистонов, играющую важную роль в регуляции экспрессии генов [33]. Экспериментальные данные показывают, что ферменты ацетилирования/деацетилирования гистонов сами играют важную роль в регуляции воспалительных молекул, включая ICAM-1 [34].

Другие часто используемые для лечения ХОБЛ препараты ( $\beta$ -агонисты, тиотропий, амброксол) также могут снижать экспрессию молекул адгезии [35–37], однако различий между группами больных ХОБЛ по частоте использования этих препаратов не было.

Эффекты терапии могут объяснить дисбаланс в сети молекул адгезии не у всех обследованных лиц. Это заставляет искать другие механизмы помимо действия ГК и антибиотиков, которые ответственны за снижение уровня растворимых молекул адгезии при ХОБЛ. В связи с этим нельзя исключить роль истощения иммунных механизмов и нарушения межклеточных взаимодействий под влиянием оксидативного стресса и хронического воспаления в дыхательных путях. Таким образом, низкий уровень молекул адгезии у части больных ХОБЛ может быть как следствием фармакотерапии (кортикостероидной, антибактериальной), так и характеристикой заболевания, ассоциированного с длительным курением.

Можно предположить, что уменьшение сывороточного содержания растворимых форм молекул адгезии является результатом пониженного шеддинга и соответственно ослабленной экспрессии мембранных форм, что ведет к ограничению клеточной миграции. Нарушение процесса перемещения клеток может иметь различные последствия для больного. С одной стороны, ослабление миграции служит одним из способов сдерживания чрезмерного деструктивного воздействия нейтрофилов на легочную ткань. С другой стороны, торможение активной миграции лейкоцитов к очагу воспаления затрудняет эффективную борьбу с возбудителем воспалительного процесса. Это подтверждается и экспериментальными данными, полученными на мышинной модели ХОБЛ/эмфиземы легких, индуцированной эластазой [38]. У этих мышей было обнаружено значительное снижение мембранной экспрессии ICAM-1 эпителием дыхательных путей, что сопровождалось нарушением легочного клиренса *Haemophilus influenzae*, одного из наиболее частых бактериальных возбудителей ХОБЛ. Это поддерживает гипотезу о том, что ICAM-1 способствует клиренсу бактериальных возбудителей, и может объяснить высокую бактериальную обсемененность бронхиального секрета у наших больных, имеющих низкую концентрацию растворимых молекул адгезии.

Закономерно, что для этой категории больных характерны более частые обострения заболевания, причиной которых примерно в 50–60% случаев является бактериальная инфекция [39]. Интенсификация терапии в период обострения, например назначение системных ГК и антибиотиков, усугубляет нарушения межклеточной адгезии у больных ХОБЛ, замыкая «порочный» круг.

Таким образом, курение вызывает выраженные

нарушения в системе растворимых молекул адгезии, участвующих в развитии воспалительного процесса в респираторном тракте. У курильщиков без нарушений бронхиальной проходимости, со средним индексом курения  $11,2 \pm 4,3$  пачка-лет происходит повышение сывороточного уровня растворимых молекул адгезии sCD54 (суммарного и олигомера) и sCD50, что может отражать стимулирующее действие табачного дыма на процесс миграции клеток в очаг воспаления. У курильщиков — больных ХОБЛ уровень растворимых молекул адгезии в сыворотке крови снижается по сравнению с начинающими курильщиками, что может свидетельствовать об истощении иммунных механизмов и угнетении межклеточных взаимодействий. Стаж курения коррелирует со степенью снижения содержания циркулирующего sCD50 при ХОБЛ.

Наиболее низкий уровень растворимых молекул адгезии (sCD50, sCD54) в сыворотке крови характерен для курильщиков с индексом курения  $\geq 30$  пачка-лет и ассоциирован с более выраженными нарушениями бронхиальной проходимости, более тяжелым течением ХОБЛ, склонностью к частым обострениям, в том числе требующим назначения системных ГК и антибиотиков.

**Заключение.** Индуцированные курением сдвиги в сети растворимых молекул адгезии участвуют в формировании и прогрессировании хронического воспаления и обструктивных нарушений при ХОБЛ. Низкий уровень растворимых молекул адгезии является маркером тяжелого течения ХОБЛ с частыми обострениями.

**Финансирование исследования и конфликт интересов.** Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

## Литература/References

1. WHO report on the global tobacco epidemic 2013. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85380/1/9789241505871\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85380/1/9789241505871_eng.pdf).
2. Gane J., Stockley R. Mechanisms of neutrophil transmigration across the vascular endothelium in COPD. *Thorax* 2012; 67(6): 553–561, <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200088>.
3. Muller W.A. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration. *Annu Rev Pathol* 2011; 6: 323–344, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130224>.
4. Hollander C., Sitkauskienė B., Sakalauskas R., Westin U., Janciauskienė S.M. Serum and bronchial lavage fluid concentrations of IL-8, SLPI, sCD14 and sICAM-1 in patients with COPD and asthma. *Respir Med* 2007; 101(9): 1947–1953, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2007.04.010>.
5. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Под ред. А.С. Белевского. М: Российское респираторное общество; 2012. *Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (peresmotr 2011 g.)* [Global strategy of diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised in 2011)]. Pod red. Belevskogo A.S. [Belevskiy A.S. (editor)]. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2012.
6. Любавина Н.А., Макарова Е.В., Меньков Н.В., Майорова Л.В., Шония М.Л., Преснякова Н.Б., Королева В.В., Варварина Г.Н., Новиков В.В. Особенности клинического течения хронической обструктивной болезни легких в зависимости от продолжительности курения и состояния иммунного ответа пациентов. *Пульмонология* 2013; 4: 52–55. Lyubavina N.A., Makarova E.V., Menkov N.V., Mayorova L.V., Shonia M.L., Presnyakova N.B., Korolyeva V.V., Varvarina G.N., Novikov V.V. Clinical course of chronic obstructive pulmonary disease in dependence on smoking duration and the immune status of patients. *Pul'monologiya* 2013; 4: 52–55.
7. Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Преснякова Н.Б., Королева В.В., Кокушков Д.В., Караулов А.В., Новиков В.В. Растворимые антигены ICAM-1 и ICAM-3 при хронической обструктивной болезни легких. *Иммунология* 2009; 30(1): 55–56. Kubysheva N.I., Postnikova L.B., Presnyakova N.B., Korolyova V.V., Kokushkov D.V., Karaulov A.V., Novikov V.V. Soluble ICAM-1 and ICAM-3 antigens in chronic obstructive pulmonary disease. *Immunologiya* 2009; 30(1): 55–56.
8. Lopez-Campos J.L., Calero C., Arellano-Orden E., Marquez-Martín E., Cejudo-Ramos P., Ortega Ruiz F., Montes-Worboys A. Increased levels of soluble ICAM-1 in chronic obstructive pulmonary disease and resistant smokers are related to active smoking. *Biomark Med* 2012; 6(6): 805–811, <http://dx.doi.org/10.2217/bmm.12.64>.
9. Yin W., Ngwe E.C., Ghebrehiwet B., Rubenstein D.A. The combined effect of sidestream smoke and dynamic shear stress on endothelial cell inflammatory responses. *Thromb Res* 2015; 135(2): 362–367, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2014.11.018>.
10. Scott D.A., Todd D.H., Coward P.Y., Wilson R.F., Odell E.W., Poston R.N., Matthews J.P., Palmer R.M. The acute influence of tobacco smoking on adhesion molecule expression on monocytes and neutrophils and on circulating adhesion molecule levels in vivo. *Addict Biol* 2000; 5(2): 195–205, <http://dx.doi.org/10.1080/13556210050003793>.
11. Noguera A., Batle S., Miralles C., Iglesias J., Busquets X., MacNee W., Agusti A.G.N. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56(6): 432–437, <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.56.6.432>.
12. Schaberg T., Lauer C., Lode H., Fischer J., Haller H. Increased number of alveolar macrophages expressing adhesion molecules of the leukocyte adhesion molecule family in smoking subjects. Association with cell-binding ability and superoxide anion production. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146 (5 Pt 1): 1287–1293, [http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/146.5\\_Pt\\_1.1287](http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/146.5_Pt_1.1287).
13. Pace E., Ferraro M., Di Vincenzo S., Bruno A., Giarratano A., Scafidi V., Lipari L., Di Benedetto D.V., Sciarrino S., Gjemarkaj M. Cigarette smoke increases BLT2 receptor functions in bronchial epithelial cells: in vitro and ex vivo evidence. *Immunology* 2013; 139(2): 245–255, <http://dx.doi.org/10.1111/imm.12077>.
14. Lee I.-T., Yang C.-M. Inflammatory signalings involved in airway and pulmonary diseases. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 791231, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/791231>.
15. McKeown S.J., Wallace A.S., Anderson R.B. Expression and function of cell adhesion molecules during neural crest migration. *Dev Biol* 2013; 373(2): 244–257, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ydbio.2012.10.028>.
16. Abadier M., Haghayegh Jahromi N., Cardoso Alves L., Boscacci R., Vestweber D., Barnum S., Deutsch U., Engelhardt B., Lyck R. Cell surface levels of endothelial ICAM-1 influence the transcellular or paracellular T-cell diapedesis across

the blood-brain barrier. *Eur J Immunol* 2015; 45(4): 1043–1058, <http://dx.doi.org/10.1002/eji.201445125>.

17. Othumpangat S., Regier M., Piedimonte G. Nerve growth factor modulates human rhinovirus infection in airway epithelial cells by controlling ICAM-1 expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 302(10): L1057–L1066, <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00365.2011>.

18. Hafezi-Moghadam A., Thomas K.L., Prorock A.J., Huo Y., Ley K. L-selectin shedding regulates leukocyte recruitment. *J Exp Med* 2001; 193(7): 863–872, <http://dx.doi.org/10.1084/jem.193.7.863>.

19. Zandvoort A., van der Geld Y.M., Jonker M.R., Noordhoek J.A., Vos J.T., Wesseling J., Kauffman H.F., Timens W., Postma D.S. High ICAM-1 gene expression in pulmonary fibroblasts of COPD patients: a reflection of an enhanced immunological function. *Eur Respir J* 2006; 28(1): 113–122, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.06.00116205>.

20. Lundberg A.H., Fukatsu K., Gaber L., Callicutt S., Kotb M., Wilcox H., Kudsk K., Gaber A.O. Blocking pulmonary ICAM-1 expression ameliorates lung injury in established diet-induced pancreatitis. *Ann Surg* 2001; 233(2): 213–220, <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-200102000-00010>.

21. Scott D.A., Palmer R.M. The influence of tobacco smoking on adhesion. *Tob Induc Dis* 2002; 1(1): 7–25, <http://dx.doi.org/10.1186/1617-9625-1-1-7>.

22. Becker A., van Hinsbergh V.W.M., Jager A., Kostense P.J., Dekker J.M., Nijpels G., Heine R.J., Bouter L.M., Stehouwer C.D.A. Why is soluble intercellular adhesion molecule-1 related to cardiovascular mortality? *Eur J Clin Invest* 2002; 32(1): 1–8, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2362.2002.00919.x>.

23. Shavelle D.M., Katz R., Takasu J., Lima J.A., Jenny N.S., Budoff M.J., O'Brien K.D. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and aortic valve calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *J Heart Valve Dis* 2008; 17(4): 388–395.

24. Grothey A., Heistermann P., Philippou S., Voigtman R. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1, CD54) in patients with non-small-cell lung cancer: correlation with histological expression of ICAM-1 and tumour stage. *Br J Cancer* 1998; 77(5): 801–807, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.1998.130>.

25. Alexiou D., Karayiannakis A.J., Syrigos K.N., Zbar A., Sekara E., Michail P., Rosenberg T., Diamantis T. Clinical significance of serum levels of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in gastric cancer patients. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(2): 478–485, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07259.x>.

26. Aaron C.P., Schwartz J.E., Bielinski S.J., Hoffman E.A., Austin J.H., Oelsner E.C., Donohue K.M., Kalhan R., Berardi C., Kaufman J.D., Jacobs D.R. Jr., Tracy R.P., Barr R.G. Intercellular adhesion molecule 1 and progression of percent emphysema: the MESA Lung Study. *Respir Med* 2014; 109(2): 255–264, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.004>.

27. Lee J.S., Shin J.H., Choi B.S. Serum levels of IL-8 and ICAM-1 as biomarkers for progressive massive fibrosis in coal workers' pneumoconiosis. *J Korean Med Sci* 2015; 30(2): 140–144, <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2015.30.2.140>.

28. Kanoh S., Rubin B. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(3): 590–615, <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00078-09>.

29. Barnes P.J. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br J Pharmacol* 2011; 163(1): 29–43, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01199.x>.

30. Любавина Н.А., Варварина Г.Н., Макарова Е.В., Меньков Н.В., Беляева Е.В., Ермолина Г.Б., Преснякова Н.Б., Королева В.В., Филатова Е.Н., Курников Г.Ю., Новиков В.В. Сывороточное содержание растворимых антигенов адгезии как маркер прогрессирования хронической обструктивной болезни легких. Современные технологии в медицине 2011; 1: 67–71. Lyubavina N.A., Varvarina G.N., Makarova E.V., Menkov N.V., Belyaeva E.V., Ermolina G.B., Presnyakova N.B., Korolyova V.V., Filatova E.N., Kurnickov G.Yu., Novickov V.V. Serous content of adhesion soluble antigen as a marker of the chronic obstructive pulmonary disease progressing. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2011; (1): 67–71.

31. Свищевская Е.В., Матушевская Е.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности фторированных и хлорированных топических глюкокортикостероидов. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии 2010; 3: 75–78. Svirshchevskaya E.V., Matushevskaya E.V. Comparative analysis of efficacy and safety of fluorinated and chlorinated topical glucocorticosteroids. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii* 2010; 3: 75–78.

32. Matera M.G., Cardaci V., Cazzola M., Rogliani P. Safety of inhaled corticosteroids for treating chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14(4): 533–541, <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2015.1001363>.

33. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(3): 636–645, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1564>.

34. Huang J., Wan D., Li J., Chen H., Huang K., Zheng L. Histone acetyltransferase PCAF regulates inflammatory molecules in the development of renal injury. *Epigenetics* 2014; 10(1): 62–72, <http://dx.doi.org/10.4161/15592294.2014.990780>.

35. Oddera S., Silvestri M., Lantero S., Sacco O., Rossi G.A. Downregulation of the expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 on bronchial epithelial cells by fenoterol, a beta2-adrenoceptor agonist. *J Asthma* 1998; 35(5): 401–408, <http://dx.doi.org/10.3109/02770909809048948>.

36. Yamaya M., Nishimura H., Hatachi Y., Yasuda H., Deng X., Sasaki T., Kubo H., Nagatomi R. Inhibitory effects of tiotropium on rhinovirus infection in human airway epithelial cells. *Eur Respir J* 2012; 40(1): 122–132, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00065111>.

37. Yamaya M., Nishimura H., Nadine L.K., Ota C., Kubo H., Nagatomi R. Ambroxol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Arch Pharm Res* 2014; 37(4): 520–529, <http://dx.doi.org/10.1007/s12272-013-0210-7>.

38. Pang B., Hong W., West-Barnette S.L., Kock N.D., Swords W.E. Diminished ICAM-1 expression and impaired pulmonary clearance of nontypeable Haemophilus influenzae in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease/emphysema. *Infect Immun* 2008; 76(11): 4959–4967, <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.00664-08>.

39. Хроническая обструктивная болезнь легких. Под ред. Чучалина А.Г. М: Атмосфера; 2008; 568 с. *Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni legkikh* [Chronic obstructive pulmonary disease]. Pod red. Chuchalina A.G. [Chuchalin A.G. (editor)]. Moscow: Atmosfera; 2008; 568 p.