

Гиалуроновая кислота как маркер ремоделирования бронхолегочной системы у пациентов с патологией легких профессиональной этиологии

В.Д. Федотов^{1,2}, Т.В. Блинова¹, Л.А. Страхова¹, Н.А. Лавренюк¹, И.А. Умнягина¹, И.С. Добротина²

1 – Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 603005, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1

Информация об авторах

Федотов Василий Дмитриевич — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ассистент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Нижегородской области; тел.: (920) 014-61-06; e-mail: klotd@nniigp.ru

Блинова Татьяна Владимировна — д. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (915) 944-38-75; e-mail: btvdn@yandex.ru

Страхова Лариса Анатольевна — научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Лавренюк Наталья Александровна — к. м. н., заведующая профпатологическим отделением Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Умнягина Ирина Александровна — к. м. н., временно исполняющий обязанности директора Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Добротина Ирина Сергеевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Резюме

В настоящее время убедительные данные о патогенетических механизмах развития фиброзно-склеротических процессов в легочной ткани и процессов ремоделирования бронхолегочной системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) профессиональной этиологии (ПЭ) отсутствуют. **Целью** исследования явилось выявление связи уровня гиалуроновой кислоты (ГК) в сыворотке крови со степенью тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции по данным спирометрии у лиц с обусловленными воздействием кремнеземсодержащей пыли ХОБЛ и хроническим профессиональным необструктивным (простым) бронхитом (ХПНБ) ПЭ. **Материалы и методы.** В исследовании принимали участие пациенты ($n = 153$) с диагнозами ХОБЛ ПЭ ($n = 92$), ХПНБ ПЭ ($n = 36$) и здоровые лица ($n = 25$). **Результаты.** По данным исследования продемонстрировано, что концентрация ГК в сыворотке крови у больных ХОБЛ и ХПНБ ПЭ в 3–5 раз превышала таковую у здоровых лиц ($p = 0,0001$). У пациентов с ХОБЛ ПЭ концентрация ГК была достоверно выше, чем у лиц с ХПНБ ПЭ ($p = 0,039$). Выявлена обратная коррелятивная связь между концентрацией ГК и показателем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($p = 0,006$; $R = -0,31$). Уровень ГК статистически значимо положительно коррелировал с длительностью заболевания ($p = 0,021$; $R = 0,21$). **Заключение.** Показатель уровня ГК в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ и ХПНБ ПЭ может быть использован в качестве биомаркера развития фиброзно-склеротического процесса в легочной ткани, отражающего процесс обструкции и ремоделирования мелких бронхов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких и хронический профессиональный необструктивный (простой) бронхит профессиональной этиологии, гиалуроновая кислота, ремоделирование, склеротические процессы, бронхолегочная система.

Для цитирования: Федотов В.Д., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Лавренюк Н.А., Умнягина И.А., Добротина И.С. Гиалуроновая кислота как маркер ремоделирования бронхолегочной системы у пациентов с патологией легких профессиональной этиологии. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 679–684. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-679-684

Hyaluronic acid as a marker for remodeling of bronchopulmonary system in patients with occupational pulmonary pathology

Vasiliy D. Fedotov^{1,2}, Tat'yana V. Blinova¹, Larisa A. Strakhova¹, Natal'ya A. Lavrenyuk¹, Irina A. Umnyagina¹, Irina S. Dobrotina²

1 – Federal Budgetary Science Institution "Nizhny Novgorod Research and Scientific Institute of Hygiene and Occupational Pathology" of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing: ul. Semashko 20, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

2 – Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Author information

Vasily D. Fedotov, Candidate of Medical Sciences, Senior Research Fellow, Clinical Department of the Federal Budgetary Research Institution "Nizhny Novgorod Research and Scientific Institute of Hygiene and Occupational Pathology" of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Teaching Assistant in the Department of Hospital Therapy named after V.G. Vogralik of Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Senior Consultant Lung Specialist of the Ministry of Health of Nizhny Novgorod region; tel.: (920) 014-61-06; e-mail: klotd@nniigp.ru

Tatyana V. Blinova, Doctor of Medicinal Sciences, Senior Research Scientist, Clinical Department of the Federal Budgetary Science Institution "Nizhny Novgorod Research and Scientific Institute of Hygiene and Occupational Pathology" of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (915) 944-38-75; e-mail: btvdn@yandex.ru

Larisa A. Strakhova, Research Scientist, Clinical Department of the Federal Budgetary Science Institution "Nizhny Novgorod Research and Scientific Institute of Hygiene and Occupational Pathology" of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Natal'ya A. Lavrenyuk, Candidate of Medical Sciences, Head of the Occupational Pathology Unit, Clinical Department of the Federal Budgetary Science Institution "Nizhny Novgorod Research and Scientific Institute of Hygiene and Occupational Pathology" of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Irina A. Umnyagina, Candidate of Medical Sciences, Acting Director of the Federal Budgetary Science Institution "Nizhny Novgorod Research and Scientific Institute of Hygiene and Occupational Pathology" of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Irina S. Dobrotina, Candidate of Medical Science, Assistant Professor of hospital therapy department of Vogralik Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Abstract

Currently there is no convincing evidence concerning pathogenetic mechanisms of fibrous and sclerotic processes in pulmonary tissue as well as processes of bronchopulmonary system remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of occupation etiology (OE). **The purpose** of the study was to identify relationship between the serum hyaluronic acid (HA) level and severity of obstructive pulmonary ventilation impairment according to spirometry data in subjects with COPD associated with the impact of silica-containing dust and chronic occupational non-obstructive (common) bronchitis (CONB) of occupational etiology. **Materials and methods.** Patients ($n = 153$) with the diagnosis OE COPD ($n = 92$), OE CONB ($n = 36$) and healthy subjects participated in the study. **Results.** The study data demonstrated that serum HA level in patients with OE COPD and CONB was 3–5 times higher than that in healthy subjects ($p = 0.0001$). In patients with OE COPD HA concentration was significantly higher, than that in subjects with OE CONB ($p = 0.039$). Negative correlation between HA concentration and forced expiratory volume in 1 second value was observed ($p = 0.006$; $R = -0.31$). There was statistically significant positive correlation between HA level and disease duration ($p = 0.021$; $R = 0.21$). **Conclusion.** Serum HA level in patients with OE-related COPD and CONB may be used as a biomarker of fibrous and sclerotic process in pulmonary tissue, reflecting progression of obstruction and remodeling of small bronchi.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease and chronic occupational non-obstructive (common) bronchitis of occupational etiology, hyaluronic acid, remodeling, sclerotic processes, bronchopulmonary system.

For citation: Fedotov V.D., Blinova T.V., Strakhova L.A., Lavrenyuk N.A., Umnyagina I.A., Dobrotina I.S. Hyaluronic acid as a marker for remodeling of bronchopulmonary system in patients with occupational pulmonary pathology. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 679–684 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-679-684

Вопросы, касающиеся процесса прогрессирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), в частности ХОБЛ профессиональной этиологии (ПЭ), вызванной воздействием кремнеземсодержащей пыли (КСП), несмотря на активное лечение данной патологии, до сих пор остаются нерешенными и представляют большой научный и практический интерес. По данным ряда работ, на поздних стадиях ХОБЛ респираторная симптоматика определяется не столько хроническим воспалением, сколько структурными фиброзно-склеротическими изменениями легочной ткани, что в конечном итоге приводит к ремоделированию бронхолегочной системы у пациентов с ХОБЛ, характер которого может быть необратимым [1]. При исследовании фиброзно-склеротических процессов в легочной ткани следует обратить внимание на состояние соединительной ткани и ее компонентов. По мнению ряда авторов, существует целый ряд биомаркеров соединительной ткани, которые могут быть использованы для изучения прогрессирования ХОБЛ [2]. Считается, что независимыми факторами прогрессирования данной патологии могут являться факторы роста фибробластов и трансформирующий фактор роста- β (*Transforming growth factor- β* — TGF- β), которые обнаруживаются при ХОБЛ в высокой концентрации [3]. Маркером соединительной ткани является гиалуроновая кислота (ГК). ГК синтезируется фибробластами, регуляция ее функции

осуществляется нейроэндокринной системой. Эффект воздействия ГК на ткань связывают с размерами ее молекул. В случае когда молекулярная масса ГК составляет $> 10^6$ Да, преобладает противовоспалительный ее эффект, в то время как короткие фрагменты молекулы ГК (150–250 тыс. Да) продуцируют в ответ на повреждение ткани и усиливают воспалительный эффект, активируя ангиогенез и миграцию клеток в очаг воспаления. Образующийся при воспалении комплекс «ГК — внутренний α -ингибитор» стимулирует миграцию и адгезию активированных лимфоцитов и эозинофилов к эндотелию сосудов [4]. На моделях *in vitro* продемонстрирована тесная связь между ГК и воспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин (IL)-1 β , которые индуцируют ее продукцию различными типами клеток, включая эндотелий и фибробласты [5].

ГК способна оказывать разнонаправленное действие на легочную ткань у пациентов с ХОБЛ, в т. ч. снижать и повышать сосудистую проницаемость, стимулировать ангиогенез, активировать макрофаги, Т-лимфоциты. Широкий спектр эффектов, опосредованных ГК, зависит от экспрессии рецепторов на поверхности клеток, с которыми она вступает во взаимодействие [6]. В бронхиальном лаваже и плазме крови у пациентов с ХОБЛ обнаруживаются высокие уровни ГК [7], при этом сделан вывод о том, что высокие уровни ГК в мокроте отражают тяжесть

повреждения бронхолегочной системы при ХОБЛ [8]. Обнаружено, что ГК накапливается как в бронхиальной стенке, так и в альвеолах [9]. Повышенные уровни ГК и продукты ее деградации в легочной ткани выявлены в ходе исследований ХОБЛ в эксперименте на животных. Показано, что при применении антител против TGF- β и IL-1 β снижались внеклеточные концентрации ГК и тормозился процесс ремоделирования бронхов [10], что позволило сделать предположение о том, что ГК принимает активное участие в патогенезе ремоделирования мелких бронхов и альвеол за счет изменений соединительнотканного каркаса указанных структур.

Несомненный интерес и большое значение представляют вопросы, касающиеся роли ГК в патогенезе профессиональной бронхолегочной патологии, — ХОБЛ и ХПНБ ПЭ, вызванной воздействием КСП. Однако к настоящему времени данная тема в литературе освещена недостаточно. Неясным остается вопрос о возможном развитии процессов обструкции и их патогенетической основы у пациентов с ХПНБ ПЭ.

Показано, что у лиц с хроническим бронхитом без нарушения легочной вентиляции, подвергавшихся воздействию различных поллютантов, риск развития бронхиальной обструкции значительно повышается [11].

В отечественной литературе, посвященной клинической картине профессиональных заболеваний, работы, посвященные теме взаимоотношений ХОБЛ и ХПНБ ПЭ, немногочисленны.

Целью исследования явилось выявление связи уровня ГК в сыворотке крови со степенью тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции по данным спирометрии у больных ХОБЛ и ХПНБ ПЭ, обусловленных воздействием КСП.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие стажированные работники ($n = 128$) машиностроения (литейного производства) Открытого акционерного общества «Горьковский автомобильный завод» (Нижний Новгород), которые находились в постконтактном периоде и наблюдались в терапевтической клинике Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании общепринятых критериев согласно рекомендациям Глобальной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Strategy for the Diagnosis — GOLD*, 2017). Профессиональный характер заболевания устанавливался согласно принципам, изложенным в Национальных рекомендациях по профессиональным заболеваниям органов дыхания (проводился анализ санитарно-гигиенической характеристики условий труда, оценивался стаж работы во вредных и опасных условиях труда, изучались выписка из амбула-

торной карты больного и данные периодических медицинских осмотров) [12]. Диагноз профессионального заболевания устанавливался в соответствии с регламентом Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний (Постановление Правительства Российской Федерации от 15.12.00 № 967 (ред. 24.12.14) «Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний») и Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27.04.12 № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний».

Показатели ограничения воздушного потока у больных устанавливались согласно критериям GOLD (2017) и соответствовали II и III степени. Согласно классификации пациентов по GOLD (2017), больные ХОБЛ ПЭ были отнесены к группам В и D. Диагноз ХПНБ ПЭ устанавливался на основании национальных рекомендаций по профессиональным заболеваниям органов дыхания [12] согласно регламенту Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний (Постановление Правительства Российской Федерации от 15.12.00 № 967 (ред. 24.12.14) «Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний») и Приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27.04.12 № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний». Иными словами, диагноз ХПНБ ПЭ был установлен в качестве диагноза исключения (у пациентов на момент постановки диагноза параметры спирометрии были в норме). В исследование не включались пациенты при обострении у них основных заболеваний. Подробный анализ коморбидности не проводился. У 80,0 % пациентов выявлены сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Из исследования были исключены пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями, а также с заболеваниями гепатобилиарной системы (цирроз и фиброз печени), соединительной ткани и злокачественными новообразованиями. Все пациенты с ХОБЛ ПЭ получали лечение в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями Российского респираторного общества по лечению ХОБЛ [13] и рекомендациями GOLD (2017) [14].

Лечение ХПНБ проводилось в соответствии с рекомендациями по профессиональным заболеваниям органов дыхания [12].

В исследовании также приняли участие лица ($n = 25$), по роду своей деятельности не подвергавшиеся воздействию КСП, проходившие периодический медицинский осмотр в консультативной поликлинике Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, которые составили группу сравнения. По данным клинического обследования и лабораторных показателей, обследуемые были практически здоровыми.

У всех участников получено добровольное информированное согласие на обследование и опубликование полученных результатов. Проведенная работа не ущемляла права и не подвергала опасности благополучия обследованных лиц в соответствии с требованиями биомедицинской этики, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) и Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.03 № 266.

Обследуемые распределены на 3 группы:

- 1-я ($n = 92$) – пациенты с ХОБЛ ПЭ стабильного течения;
- 2-я ($n = 36$) – пациенты с ХПНБ ПЭ вне обострения;
- 3-я ($n = 25$) – группа сравнения.

Характеристика обследованных лиц при распределении по группам представлена в табл. 1.

У всех пациентов проводилось стандартное обследование [15] (согласно Приказам Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.11.12 №911н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи при острых и хронических профессиональных заболеваниях» и от 15.11.12 № 916н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "Пульмонология"»). Функция внешнего дыхания изучалась при помощи спирометра *Spirolab III* ОХУ с оценкой следующих параметров: форсированная жизненная емкость лег-

ких (ФЖЕЛ, %_{долж.}), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁, %_{долж.}) и расчетное соотношение этих параметров (ОФВ₁ / ФЖЕЛ, %) – модифицированный индекс Тиффно. Тест с бронхолитическим препаратом выполнялся с использованием сальбутамола 400 мкг.

Количество ГК (нг / мл) в сыворотке крови определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи коммерческого набора реагентов *Hyaluronik Acid (Ha) Test Kit (Corgenix, Inc, США)*. Отбор проб крови у обследованных осуществлялся утром натощак путем венепункции локтевой вены в вакуумную пробирку. Сыворотка, полученная стандартным методом, делилась на аликвоты по 0,5 мл и хранилась до исследования при -80°C .

У всех обследованных оценивался индекс массы тела по Кетле [15].

Все количественные данные представлены как медиана (*Me*) и межквартильное расстояние (25; 75 %) – *Me* [Lq; Uq]. Достоверность различий полученных данных оценивалась по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Оценка силы связи между признаками проводилась с помощью коэффициента корреляции Спирмена (*R*). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (уровень вероятности $> 95\%$). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6.1 (Statsoft Inc, США)*.

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика обследованных лиц; Me [Lq; Uq]
Table 1
Clinico-functional profile of the studied subjects; Me [Lq; Uq]

Показатель	Группы обследованных			<i>p</i>
	1-я (ХОБЛ ПЭ) $n = 92$	2-я (ХПНБ ПЭ) $n = 36$	3-я (здоровые лица) $n = 25$	
Пол:				
• мужской	67	16	10	
• женский	25	20	15	
Возраст, годы	65,1 ± 8,3	59,7 ± 8,1	53,2 ± 9,7	
ИМТ	29,4 ± 5,7	29,9 ± 5,2	29,6 ± 4,8	
Стаж работы во вредных условиях, годы	23,9 ± 7,0	26,4 ± 8,0	–	
Длительность заболевания, годы	15,9 ± 8,1	8,1 ± 5,8	–	
Статус курения, <i>n</i> (%):				
• курящие	26 (28,3)	9 (25,0)	12 (48,0)	
• бывшие курильщики	48 (52,2)	10 (27,8)	–	
• некурящие	18 (19,5)	17 (47,2)	13 (52,0)	
Стаж курения, годы	32,5 ± 10,2	28,5 ± 13,8	25,1 ± 12,3	
ОФВ ₁ , % _{долж.}	57 [42; 69]	67 [57; 72]	79 [73; 84]	$p_{1,2} = 0,0001$ $p_{1,3} = 0,003$ $p_{2,3} = 0,009$
ФЖЕЛ, % _{долж.}	67 [52; 75]	72 [59; 78,5]	81 [76; 91]	$p_{1,2} = 0,006$ $p_{1,3} = 0,002$ $p_{2,3} = 0,01$
МИТ, %	66 [61; 73]	80 [74; 85]	97 [92; 99]	$p_{1,2} = 0,001$ $p_{1,3} = 0,004$ $p_{2,3} = 0,008$

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ПЭ – профессиональная этиология; ХПНБ – хронический профессиональный необструктивный (простой) бронхит; ГК – гиалуроновая кислота; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; МИТ – модифицированный индекс Тиффно; *p* – достоверность показателей между группами.

Note: *p*, significance between groups.

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе параметров спирометрии в 1-й и 2-й группах выявлено, что величина ОФВ₁ и ФЖЕЛ в группе больных ХОБЛ ПЭ была достоверно ниже таковой в группе больных ХПНБ ПЭ ($p = 0,0001$ и $p = 0,006$ соответственно). Следует отметить, что показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ в 1-й и 2-й группах были достоверно ниже таковых у здоровых лиц ($p < 0,05$).

Для определения нормального диапазона значений ГК обследованы здоровые лица, работа которых не была связана с воздействием КСП и в анамнезе отсутствовали хронические бронхолегочные заболевания и заболевания гепатобилиарной системы. Концентрация ГК в данной группе колебалась от 10 до 74 нг / мл, составляя в среднем 31,1 [21,6; 38,5] нг / мл.

Выявленные различия в показателях уровней ГК в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп представлены в табл. 2.

Как следует из представленных результатов, концентрация ГК в 1-й и 2-й группах превышала таковые значения в 3-й группе в 5 ($p = 0,0001$) и 3,6 ($p = 0,0001$) раза соответственно. При этом концентрация ГК у пациентов с ХОБЛ ПЭ превышала таковое значение у больных ХПНБ ПЭ ($p = 0,039$). При проведении корреляционного анализа между показателями ГК и ОФВ₁ после бронходилатационного теста получена статистически значимая обратная корреляция между этими параметрами ($p = 0,006$; $R = -0,31$). ГК статистически значимо положительно коррелировала с длительностью заболевания ($p = 0,021$; $R = 0,21$).

Следует отметить, что повышенный уровень ГК в группе сравнения наблюдался только в 12 % случаев и колебался от 89, 9 до 139,9 нг / мл, в то время как в группах пациентов с ХОБЛ и ХПНБ ПЭ повышенный уровень ГК наблюдался в 94 и 86 % случаев соответственно и колебался от 100 до $\geq 1\,000$ нг / мл — при ХОБЛ ПЭ и от 61 до 479 нг / мл — при ХПНБ ПЭ.

В результате исследований выявлены достаточно высокие уровни ГК в сыворотке крови у пациентов при ХОБЛ и ХПНБ ПЭ, что может свидетельствовать об активации синтеза ГК фибробластами соединительной ткани. Активируется гиалуронатсинтета-

за, которая синтезирует ГК разной молекулярной массы. С другой стороны, можно предположить нарушение процессов катаболизма ГК, а именно — в сбалансированной работе системы «гиалуронидаза — ГК». В результате возникают изменения дисперсности и вязкости коллоидных растворов межклеточного вещества. Процесс усугубляется медленным растворением частиц КСП с образованием коллоидного раствора кремниевой кислоты высокой степени полимеризации, которая, подобно гликозаминогликанам, принимает участие в построении коллагеновых волокон. В легких появляются многочисленные тонкие тяжи соединительной ткани, а вокруг бронхов и сосудов развивается склеротический процесс. Соединительная ткань разрастается в альвеолярных перегородках, перибронхиально и периваскулярно. Развиваются такие патологии, как распространенная эмфизема, деформация бронхов. Выявленные корреляционные связи между параметрами спирометрии, уровнем ГК и длительностью заболевания могут свидетельствовать об участии ГК в процессах бронхиальной обструкции и ремоделировании бронхов и альвеол у пациентов с профессиональной патологией легких [4, 16].

Следует обратить внимание на факт увеличения концентрации ГК в сыворотке больных ХПНБ. Поскольку ГК является маркером состояния соединительной ткани и, в частности, активности фибробластов, по-видимому фиброзно-склеротические процессы при ХПНБ протекают аналогично таковым при ХОБЛ, но могут отличаться от последних степенью выраженности. В данном контексте необходимо отметить временной фактор, поскольку медиана длительности заболевания у лиц с ХПНБ ПЭ была практически в 2 раза меньше, чем у больных ХОБЛ ПЭ.

Заключение

Таким образом, полученные результаты, заключающиеся в значительном увеличении содержания ГК в сыворотке крови у пациентов, длительное время контактировавших с КСП, и установленные причинно-следственные связи между ГК, показателями спирометрии и длительностью заболеваний позволяют предположить, что ГК может быть значимым биомаркером ответа организма на воздействие КСП, отражающим процессы ремоделирования мелких бронхов и альвеол. ГК в сыворотке крови может быть использована в качестве биохимического маркера прогрессирования бронхолегочной патологии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests. The study was not supported.

Литература

1. Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия фенспиридом больных хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum*. 2008; (прил.): 35–39.

Таблица 2
Концентрация гиалуроновой кислоты в сыворотке крови у обследованных лиц; нг / мл; Me [Lq; Uq]

Table 2
Serum hyaluronic acid concentration in study subjects; ng/ml; Me [Lq; Uq]

Группа			p
1-я (ХОБЛ ПЭ) n = 92	2-я (ХПНБ ПЭ) n = 36	3-я (здоровые лица) n = 25	
168,4 [107; 254]	113,3 [81; 166]	31,1 [21,6; 38,5]	$p_{1,2} = 0,039$ $p_{1,3} = 0,0001$ $p_{2,3} = 0,0001$

Примечание: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ПЭ — профессиональная этиология; ХПНБ — хронический профессиональный неструктурный (простой) бронхит; ГК — гиалуроновая кислота; p — достоверность показателя между группами. Note: p, significance between groups.

2. Shaw J.G., Vaughan A., Dent A.G. et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (11): 1532–1547. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.33.
3. Caramori G., Adcock I., Di Stefano A., Chung K.F. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *Int. J. COPD.* 2014; 9 (1): 397–412. DOI: 10.2147/COPD.S42544.
4. Garantziotis S., Brezina M., Castelnovo P., Drago L. The role of hyaluronan in the pathobiology and treatment of respiratory disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 310 (9): L785–795. DOI: 10.1152/ajplung.00168.2015.
5. Wilkinson T.S., Potter-Perigo S., Tsoi C. et al. Pro- and anti-inflammatory factors cooperate to control hyaluronan synthesis in lung fibroblasts. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2004; 31 (1): 92–99. DOI: 10.1165/rcmb.2003-0380OC.
6. Lennon F.E., Singleton P.A. Role of hyaluronan and hyaluronan-binding proteins in lung pathobiology. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2011; 301 (2): L137–147. DOI: 10.1152/ajplung.00071.2010.
7. Ormiston M.L., Slaughter G.R.D., Deng Y. et al. The enzymatic degradation of hyaluronan is associated with disease progression in experimental pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 298 (2): L148–157. DOI: 10.1152/ajplung.00097.2009.
8. Dentener M.A., Vernooy J.H., Hendriks S., Wouters E.F. Enhanced levels of hyaluronan in lungs of patients with COPD: relationship with lung function and local inflammation. *Thorax.* 2005; 60 (2): 114–119. DOI: 10.1136/thx.2003.020842.
9. Eurlings I.M., Dentener M.A., Mercken E.M. et al. A comparative study of matrix remodeling in chronic models for COPD; mechanistic insights into the role of TNF- α . *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014; 307 (7): L557–565. DOI: 10.1152/ajplung.00116.2014.
10. Tudor R.M., Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (8): 2749–2755. DOI: 10.1172/JCI60324.
11. Rodríguez E., Ferrer J., Zock J.P. et al. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e88426. DOI: 10.1371/journal.pone.0088426.
12. Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
13. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017; 27 (1) 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017 GOLD Report. Доступно на: <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> [Accessed: June 10, 2018].
15. Органов Р.Г., Мамедов М.Н., ред. Национальные клинические рекомендации. 3-е изд. М.: Солиция-Полигра; 2010.
16. Papakonstantinou E., Roth M., Klagas I. et al. COPD exacerbations are associated with proinflammatory degradation of hyaluronic acid. *Chest.* 2015; 148 (6): 1497–1507. DOI: 10.1378/chest.15-0153.

Поступила 12.12.18

References

1. Shmelev E.I. [Anti-inflammatory therapy with fenspiride in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Consilium Medicum.* 2008; (pril.): 35–39 (in Russian).
2. Shaw J.G., Vaughan A., Dent A.G. et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (11): 1532–1547. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.33.
3. Caramori G., Adcock I., Di Stefano A., Chung K.F. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *Int. J. COPD.* 2014; 9 (1): 397–412. DOI: 10.2147/COPD.S42544.
4. Garantziotis S., Brezina M., Castelnovo P., Drago L. The role of hyaluronan in the pathobiology and treatment of respiratory disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 310 (9): L785–795. DOI: 10.1152/ajplung.00168.2015.
5. Wilkinson T.S., Potter-Perigo S., Tsoi C. et al. Pro- and anti-inflammatory factors cooperate to control hyaluronan synthesis in lung fibroblasts. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2004; 31 (1): 92–99. DOI: 10.1165/rcmb.2003-0380OC.
6. Lennon F.E., Singleton P.A. Role of hyaluronan and hyaluronan-binding proteins in lung pathobiology. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2011; 301 (2): L137–147. DOI: 10.1152/ajplung.00071.2010.
7. Ormiston M.L., Slaughter G.R.D., Deng Y. et al. The enzymatic degradation of hyaluronan is associated with disease progression in experimental pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 298 (2): L148–157. DOI: 10.1152/ajplung.00097.2009.
8. Dentener M.A., Vernooy J.H., Hendriks S., Wouters E.F. Enhanced levels of hyaluronan in lungs of patients with COPD: relationship with lung function and local inflammation. *Thorax.* 2005; 60 (2): 114–119. DOI: 10.1136/thx.2003.020842.
9. Eurlings I.M., Dentener M.A., Mercken E.M. et al. A comparative study of matrix remodeling in chronic models for COPD; mechanistic insights into the role of TNF- α . *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014; 307 (7): L557–565. DOI: 10.1152/ajplung.00116.2014.
10. Tudor R.M., Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (8): 2749–2755. DOI: 10.1172/JCI60324.
11. Rodríguez E., Ferrer J., Zock J.P. et al. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e88426. DOI: 10.1371/journal.pone.0088426.
12. Izmerov N.F., Chuchalin A.G., ed. [Occupational respiratory diseases: National Guidance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
13. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decisionmaking algorithm]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 13–20 DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017 GOLD Report. Доступно на: <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> [Accessed: June 10, 2018].
15. Organov R.G., Mamedov M.N., eds. [National clinical guidelines. Version 3]. Moscow: Solitsey-Poligra; 2010 (in Russian).
16. Papakonstantinou E., Roth M., Klagas I. et al. COPD exacerbations are associated with proinflammatory degradation of hyaluronic acid. *Chest.* 2015; 148 (6): 1497–1507. DOI: 10.1378/chest.15-0153.

Received December 12, 2018