

Ильина Э.А.¹, Лещенко И.В.²

Динамика показателей продуктов перекисного окисления липидов, антиоксидантных ферментов и цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов на фоне применения препарата монтелукаст в условиях высоких широт

1 - ФГБОУ ВПО «Российский государственный социальный университет». Филиал в г. Сургуте, Сургутская окружная клиническая больница, г. Сургут; 2 - ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Минздрава России. ООО «МО Новая больница», Екатеринбург

Ilna, E.A., Leshchenko I.V.

The dynamics of lipid peroxidation product rate, antioxidant enzyme and cytokine profile of bronchial asthma diseased people with cold bronchi hyperreactivity against the background of administering montelukast preparation in polar latitude conditions

Резюме

На протяжении 12 месяцев оценивалась динамика показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантных ферментов и цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой (БА) с холодовой гиперреактивностью бронхов (ХГРБ). Больные были подразделены на 2 группы – основную (60 чел.) и контрольную (50 чел.). У всех пациентов была подтверждена при помощи общепринятой холодовой пробы ХГРБ. У больных БА средней и тяжелой степени тяжести с ХГРБ получающих препараты монтелукаст и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) (фиксированная комбинация формотерол+будесонид) отмечается в процессе длительного лечения взаимодействующий (по данным динамики цитокинов, продуктов ПОЛ, антиоксидантных ферментов) противовоспалительный эффект этих препаратов, что сопровождалось контролем БА у 75% больных (напротив в контроле у 22-25% пациентов).

Ключевые слова: бронхиальная астма, цитокины, холодовая гиперреактивность бронхов

Summary

During 12 month, the dynamics of lipid peroxidation rate was taken up, antioxidant enzyme and cytokine profile of bronchial asthmatic people with cold bronchi hyperreactivity. Diseased people were divided into 2 groups – basic (60 people) and control (50 people). With the help of generally accepted cold probe, cold bronchi hyperreactivity was certified in all patients. Bronchial asthmatic people of moderate and serious severity with cold hyperreactivity taking Monte-lukast preparation and inhaled glucocorticosteroids (IGCS), occur in long term care complementary (according to the cytokine dynamics, lipid peroxidation products, antioxidant enzymes) anti-inflammatory action of these preparations, that was controlled of 75% bronchial asthmatic people (opposite in control of 22-25% patients).

Key words: bronchial asthma, cytokine, cold bronchi hyperreactivity

Введение

БА – достаточно распространенное заболевание. Важно, что оно характеризуется наличием хронического персистирующего воспаления в дыхательных путях. При этом, симптомы не отражают степень выраженности воспалительного процесса. В связи с этим, уделяется большое внимание определению маркеров воспаления [1].

На сегодняшний день известно более 50 цитокинов и хемокинов, которые играют большую роль в воспалительном процессе при БА. [2]. Цитокины участвуют в развитии хронического воспалительного процесса и отвечают за характер течения воспалительной реакции. Синтез цитокинов запрограммирован генетически, он кратковременный и регулируется ингибиторами [3].

Цитокины играют важную роль в процессе активации антигенов, подавляют про-зентирующую способность макрофагов, которые в свою очередь могут быть источником цитокинов IL -1, IL -6 и т. д.

Таким образом, многие цитокины вовлечены в развитие аллергической реакции и хронического воспалительного процесса при БА, вызывают выброс медиаторов (гистамин, лейкотриены), запускают процессы ремоделирования дыхательных путей, провоцируют бронхоконстрикцию и гиперреактивность дыхательных путей.

При всем разнообразии воспалительного процесса в дыхательных путях, нашей за-дачей является лечение и достижение контроля БА [4]. Феномен ХГРБ известен, но изучен не достаточно. Так же нет четкого представления о характере воспаления в дыхательных путях при ХГРБ. В условиях высоких широт у 60% больных БА регистрируется ХГРБ. Здесь наблюдается довольно сложный патогенетический механизм развития бронхиальной обструкции [5]. Очевидна целесообразность изучения возможности достижения кон-троля БА у больных с ХГРБ при включении в базовую терапию препарата монтелукаст как селективный антагонист лейкотриеновых рецепторов (АЛР), т.к. он блокирует связы-вание LTC4, LTD4.

Цель исследования – изучить особенность цитокинового профиля, уровень антиокси-дантных ферментов у больных БА с выраженной ХГРБ в условиях высоких широт.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 110 пациентов БА с ХГРБ и неконтролируемым течением. Диагноз БА всем больным выставлен в соответствии с международными рекомендациями «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» - Global Initiative for Asthma, 2010 [6]. Из всего количества наблюдаемых пациентов были выделе-ны 2 группы – основная (в базисную терапию БА вклю-чен АЛР - монтелукаст) и контрольная в которой в ба-зисное лечение монтелукаст не включался. В основной группе находились под наблюдением 60 больных БА с ХГРБ, в контрольной группе 50 человек (табл. 1). На мо-

мент включения, как в основной, так и в контрольной группах 75% больных эпизодически использовали ИГКС в дозе 1200 мкг в сутки эквивалентной бекламатазону ди-пропионату, а 25% больных использовали только корот-кодействующие бронхолитики для купирования симпто-мов. При этом частота их использования достигала 4-5 раз в сутки.

Клинико-функциональное обследование, прово-дилось в начале исследования, через 6 мес. и через 12 мес. На протяжении всего времени исследования про-водилось динамическое наблюдение за пациентами обе-их групп. Обследование больных включало монитори-рование клинических симптомов, ежедневную пикфлю-ометрию в течение всего периода наблюдения, оценку функции внешнего дыхания по стандартной методике на аппарате Erich Jaeger (Германия), выполнение стан-дартного ингаляционного бронхопровокационного теста с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией хо-лодным (-25°C -35°C) воздухом (ИГХВ). Наличие ХГРБ устанавливалось по снижению ИГХВ объема форсиро-ванного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) ≥ 12% от исхо-дной величины [5].

Метод иммуноферментного анализа цитокинов (IL-4, IL-5, IL-8, ФНОα) Jg E с ис-пользованием промывочно-го анализатора «Well Wash» и микропланшетного ридера Mul-tiscan, реактивов «Биосим Маг» (Москва). Опреде-ление продуктов ПОЛ в плазме крови, Г-6-ФДГ (глюкоза-6-фосфатдегидрогиназа), СОД (супероксиддисмутазы), ГТП (глутати-онпероксидазы) с помощью реактивов «Биосим Маг» колориметрическим методом.

Статистическая обработка данных осуществля-лась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Stat Soft, США). Вариационные ряды анализировали по методам описатель-ной статистики, вычисляя среднее значение (M) и ошибку среднего (m), медиану, стан-дартное отклонение. С целью обнаружения связи меж-ду исследуемыми показателями проводили корреляци-онный анализ путем вычисления коэффициента ран-говой корреля-ции Спирмена. Достоверными считали различия при p<0,05.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных БА с ХГРБ

Характеристика больных		Степень тяжести БА		
		БА персистирующая легкая	БА средней тяжести	БА тяжелая сте-пень
Группа, n	основная	20	25	15
	контрольная	15	20	15
Пол, n	основная, м/ж	8/12	10/15	6/9
	контрольная, м/ж	5/10	6/14	4/11
Возраст, годы, M±d	основная	47,1 ± 2,1	52,5 ± 1,8	62,8 ± 2,6
	контрольная	42,3 ± 1,9	49,4 ± 2,2	64,9 ± 2,1
Продолжительность заболевания, годы M± d	основная	10,5 ± 3,2	17,8 ± 2,4	20,8 ± 0,9
	контрольная	12,6 ± 2,6	18,9 ± 2,1	22,6 ± 1,4
Продолжительность проживания на Севере, годы M± d	основная	25,5 ± 2,4	44,7 ± 1,2	46,8 ± 0,9
	контрольная	28,8 ± 1,9	43,6 ± 1,7	48,6 ± 1,4

Таблица 2. Динамика показателей продуктов ПОЛ и антиоксидантных ферментов (АОФ) у больных БА легкой степени тяжести с ХГРБ на протяжении 12 мес. динамического наблюдения (M±σ)

Группы больных БАЛТ	Показатели продуктов ПОЛ и АОФ			
	ТБК моль/л	СОД пд мг/мл	Г-6 ФДП пд мг/мл	ГТП пд мг/мл
Основная n = 20	2,07 ± 0,14	73,07 ± 1,11	118,0 ± 1,41	9,01 ± 0,11
	1,99 ± 0,10	60,13 ± 1,18***	141,4 ± 1,05***	19,13 ± 0,87***
Контрольная n = 15	3,89 ± 0,46	27,4 ± 3,24	121,5 ± 2,58	2,18 ± 0,32
	3,81 ± 0,39	27,2 ± 3,03	120,9 ± 2,81	2,21 ± 0,31

Примечание: здесь и в таблицах 3-7, в числителе показатели до лечения, в знаменателе после лечения; значения p: + p<0,05; ++ p<0,01; +++ p<0,001;

- ТБК – тиобарбитуров к-та, моль/л
- СОД – супероксиддисмутаза, пд мг/мл
- Г-6 ФДГ – глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа
- ГТП – глюкоксионтранспектидаза, пд мг/мл
- АОФ – антиоксидантные ферменты

Таблица 3. Динамика показателей цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой с ХГРБ легкой степени тяжести на протяжении 12 мес. динамического наблюдения (M±σ)

Группы больных БАЛТ	Цитокины, пг/мл			
	IL – 4	IL – 5	IL – 8	TNFα
Основная n = 15	13,47 ± 0,66	2,29 ± 0,19	28,0 ± 1,15	1,26 ± 0,06
	3,35 ± 0,23**	1,31 ± 0,13***	29,07 ± 0,87	0,92 ± 0,16
Контрольная n = 15	13,18 ± 1,22	2,64 ± 0,29	25,67 ± 3,09	1,60 ± 0,24
	12,77 ± 1,32	2,52 ± 0,30	24,6 ± 2,93	1,68 ± 0,34

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали что у всех пациентов отмечалась полиаллергия и холодовая гиперреактивность, которая проявлялась приступами удушья при выходе на открытый воздух при температуре – 25 - 35°C. Уровень общего IgE у всех пациентов был повышен и составлял 364,2±12,5 – 586,2±14,2 МЕ/мл.

При анализе результатов диспансеризации установили, что у пациентов основной группы уровень IL-4 (13,47±0,66 МЕ/мл), IL-5 (2,29±0,19) достоверно (p<0,002) снизился до нормальных величин через 12 мес. и составил в среднем соответственно 3,35±0,23 и 1,31±0,13 МЕ/мл, что свидетельствовало о купировании воспаления дыхательных путей. При этом уровень IL-8, TNFα существенно не изменился и оставался в пределах нормы.

Наряду с этим в процессе диспансеризации у лиц контрольной группы уровень интерлейкинов IL-4, IL-5, IL-8, TNFα существенно не изменился, а высокие показате-

тели титра IL-4 (12,77 ± 1,32), IL-5 (2,52 ± 0,30) свидетельствовали о наличии персистирующего эозино-фильного воспаления дыхательных путей у пациентов контрольной группы (табл. 2, 3).

У пациентов БА с ХГРБ средней степени тяжести в результате комплексного лечения, включающего монтелукаст показатели IL-4 (19,44 ± 0,77), IL-5 (4,98 ± 0,21) IL-8 (26,11 ± 0,76), TNFα (8,08 ± 0,27) в отличие от таковых у лиц контрольной группы достоверно уменьшилось (p<0,001) и составлял соответственно: 5,14 ± 0,37; 1,89 ± 0,21; 4,6 ± 0,28; 3,83 ± 0,28), что свидетельствовало о значительной регрессии воспаления дыхательных путей. При этом контроль БА у лиц данной группы отмечался у 65%, а у пациентов контрольной группы только у 22% больных (табл. 4,5).

Аналогичные изменения со стороны цитокинов (табл. 6, 7) в процессе диспансеризации отмечались у пациентов БА с ХГРБ тяжелой степени.

Таблица 4. Динамика показателей продуктов ПОЛ и антиоксидантных ферментов у больных БА средней степени тяжести с ХГРБ на протяжении 12 мес. динамического наблюдения (M±σ)

Группы больных	Показатели продуктов ПОЛ и АОФ			
	ТБК	СОД	Г – 6 ФДП	ГТП
Основная n = 25	3,88 ± 0,13	19,26 ± 0,62	112,06 ± 0,85	2,5 ± 0,13
	2,17 ± 0,07***	52,67 ± 1,40***	136,06 ± 1,18***	12,57 ± 0,6**
Контрольная n = 20	4,14 ± 0,44	20,56 ± 1,84	106,0 ± 4,45	2,76 ± 0,3
	4,14 ± 0,51	21,0 ± 2,12	104,61 ± 4,85	5,77 ± 0,84*

Таблица 5. Динамика показателей цитокинового профиля у больных БА средней степени тяжести с ХГРБ на протяжении 12 мес. динамического наблюдения (M±σ)

Группы больных	Цитокины, пг/мл			
	IL - 4	IL - 5	IL - 8	TNFα
Основная n = 25	19,44 ± 0,77	4,98 ± 0,21	26,11 ± 0,76	8,08 ± 0,27
	5,14 ± 0,37***	1,89 ± 0,21***	4,6 ± 0,28***	3,83 ± 0,28***
Контрольная n = 20	18,75 ± 2,26	5,48 ± 0,73	25,06 ± 1,96	8,75 ± 1,02
	17,56 ± 2,55	4,65 ± 0,81	23,25 ± 2,69	8,11 ± 1,26

Таблица 6. Динамика показателей продуктов ПОЛ и антиоксидантных ферментов у больных бронхиальной астмой тяжелого течения с ХГРБ на протяжении 12 мес. динамического наблюдения (M±σ)

Группы больных	Показатели продуктов ПОЛ и АОФ			
	ТБК мкмоль/л	СОД нг/мл	Г - 6 ФДП нг/мл	ГТП нг/мл
Основная n = 15	6,46 ± 0,37	12,73 ± 0,96	113,83 ± 1,54	2,38 ± 0,15
	4,11 ± 0,17**	66,42 ± 2,35***	117,33 ± 1,70	5,13 ± 0,47**
Контрольная n = 15	6,38 ± 1,18	14,26 ± 2,18	105,08 ± 5,84	2,14 ± 0,37
	6,23 ± 1,04	10,93 ± 1,91	93,08 ± 8,34	4,80 ± 0,70*

Таблица 7. Динамика показателей цитокинового профиля у больных БА тяжелого течения с ХГРБ на протяжении 12 мес. динамического наблюдения (M±σ)

Группы больных	Цитокины, пг/мл			
	IL - 4	IL - 5	IL - 8	TNFα
Основная n = 15	28,58 ± 1,32	7,54 ± 0,40	42,17 ± 1,39	24,05 ± 2,06
	5,16 ± 0,48**	4,73 ± 0,36**	35,58 ± 2,39**	4,09 ± 0,58***
Контрольная n = 15	28,42 ± 2,34	8,31 ± 1,17	40,5 ± 4,77	23,75 ± 3,26
	15,42 ± 1,32**	5,55 ± 0,61	41,0 ± 4,88	16,63 ± 2,90

В процессе исследования установлено, что у пациентов БА с выраженной ХГРБ легкой степени тяжести, как в основной, так и в контрольной группах уровень показателей ПОЛ и антиоксидантных ферментов (АОФ) не отличаются от нормы.

Стоит отметить, что активность фермента Г-6-ФДГ достоверно (p<0,002) в процессе лечения у пациентов основной группы значительно повысилась, что свидетельствовало о напряжении исследуемого звена АОЗ у данных больных.

Наряду с этим у пациентов БА с ХГРБ средней степени тяжести исходно повышенный уровень показателя ПОЛ: ТБК (тиобарбитуровой кислоты) 3,88±0,13 мкмоль/л при одновременном снижении активности фермента СОД (супероксиддисмутазы) до 19,26±0,6285 нг/мл, Г-6-ФДГ до 112,06±0,85нг/мл, ГТП (глютатионпероксидазы) до 2,5±0,13 нг/мл в процессе диспансеризации (в отличие от больных контрольной группы) нормализовался (ТБК – снизилась до 2,17±0,07, при (p<0,001), что сопровождалось достоверным (p<0,001) повышением (до уровня здоровых) СОД (до 52,67 ±1,40), Г-6-ФДГ (до 136,06 ±1,18), ГТП (до 12,57 ±0,62). У пациентов БА с ХГРБ средней степени тяжести контрольной группы в процессе исследования высокий уровень продуктов ПОЛ, и низкая активность ферментов АОЗ не претерпевали существенных изменений (p<0,05).

Больные БА с выраженной ХГРБ тяжелого течения основной группы руппы в отличие от группы контроля в процессе наблюдения показатели ТБК достоверно (p<0,01) снизились, но не до уровня здоровых, а показатели СОД, Г-6-ФДГ, ГТП (составляли соответственно: 12,73±0,96; 113,8±1,54; 2,38±0,15 достоверно (p<0,05, p<0,01) повысились (соответственно до: 66,42±2,35; 117,33±1,70; 5,13±0,47). В то же время у пациентов БА с ХГРБ контрольной группы достоверно (p<0,05) изменился в сторону повышения только показатель ГТП (с 2,14±0,37 до 4,80±0,70).

Таким образом, увеличение у больных БА с ХГРБ среднего и тяжелого течения IL-4, IL-5, IL-8, ФНОα свидетельствуют об участии в воспалительном процессе дыхательных путей вероятно не только тучных клеток, но и Т-хелперов 2-го типа, эозинофилов, В-лимфоцитов продуцирующих JgE и др. Известно, что IL-4 связан с дифференцировкой Т-хелперов 2-го типа, образованием JgE, IL-5 – с дифференцировкой и увеличением продолжительности жизни эозинофилов; ФНОα – с усилением воспалительной реакции, клеточной пролиферацией. Известно так же участие в воспалении продуктов ПОЛ, в частности ТБК (наиболее токсичного продукта липопероксидации) на фоне снижения активности ферментов антиоксидантной защиты, что сопровождается функцио-

нальными, струк-турными изменениями мембран клеток. В то же время нормализация уровня цитокинов IL-4, IL-5, ФНО α , ТБК, СОД, Г-6-ФДГ, ГТП у пациентов БА среднего и тяжелого течения, получающих ИГКС и монтелукаст свидетельствует о том, что у монтелукаста и ИГКС имеет место взаимодополняющий противовоспалительный эффект.

Это обуславливало значительное уменьшение симптомов БА, более высокий контроль БА по сравнению с таковым у больных контрольной группы. Кроме того, у больных основной группы получающих высокоэффективные противоастматические препараты в сочетании с монтелукастом отмечалось снижение холодовой гиперреактивности бронхов, что являлось составной частью полного контроля БА у 75% больных.

Выводы

1. У больных БА средней и тяжелой степени тяжести с ХГРБ на фоне базисной терапии фиксированной комбинацией будесонид+формотерол в сочетании с мон-

телукастом отмечается в процессе длительного лечения взаимодополняющий (по данным динамики цитокинов, продуктов ПОЛ, ферментов АОЗ) противовоспалительный эффект этих препаратов, что сопровождалось контролем БА у 75% больных (против контрольной группы у 22-25% пациентов).

2. У пациентов БА с выраженной ХГРБ выявлена зависимость между показателями контроля над симптомами БА и степенью ХГРБ. ■

Ильина Э.А. - к.м.н., заведующая кафедрой социальной работы филиала ФГБОУ ВПО РГСУ в г. Сургуте, врач-пульмонолог консультативно-диагностической поликлиники Сургутской окружной клинической больницы, г. Сургут; Леценко И.В. – д.м.н., профессор кафедры физиотриии и пульмонологии ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России; научный руководитель клиники ООО «МО Новая больница», Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Ильина Элла Андреевна, e-mail: ella.ilyina2011@yandex.ru

Литература:

1. Robroeks C. M., van de Kant K. D., Jobsis Q. et al. Exhaled nitric oxide and biomarkers in exhaled breath condensate indicate the presence, severity and control of childhood asthma. *Clin.Exp. Allergy*.2007; 37 (9):1303-1311.
2. Barnes P.J. Cytokine-directed therapies for the treatment of chronic airway diseases. *Cyto-kine Growth Factor Rev*. 2003; 14 (6): 511-522.
3. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest*. 2008; 118 (11): 3546-3556.
4. Bateman E. D. Bousquet J. Keech M. L. et al. The correlation between asthma control and health status: the COAL study. *Eur. Respir. J*.2007; 29: 56-62.
5. Чучалин А. Г., Цой А. Н., Архипов В. В. и др. Бронхиальная астма в России: результаты национального исследования качества медицинской помощи больным бронхиальной астмой. *Пульмонология* 2006; 2: 94-102.
6. GINA. Global strategy for asthma management and prevention (Update 2010). Available at www.ginasthma.com.
7. Lundback B., Ronmark E., Lindberg A et al. Asthma control over 3 years in a real-life study. *Respir Med*.2009; 103 (3): 348-355.