

Эффективность терапии обострений хронической обструктивной болезни легких и биомаркеры воспаления

Н. В. Варвянская, М. С. Санжаровская, Н. С. Ямкина,
И. Н. Печеркина, О. Е. Акбашева, А. А. Смотровая, А. А. Будкова,
Е. П. Рослякова, Г. Э. Черногорюк

Кафедра госпитальной терапии, кафедра биохимии и молекулярной биологии
ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, г. Томск

Резюме

Цель исследования — оценка влияния показателей системного и местного воспаления на клиническую эффективность лечения обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В исследование был включен 81 пациент с обострением ХОБЛ на 2-4 стадии заболевания, средний возраст — $58,2 \pm 1,03$ лет. Наиболее информативными критериями при оценке эффективности лечения обострений ХОБЛ являются динамика клинического индекса и проходимая пациентом дистанция в тесте с 6-ти мин. ходьбой. Эффективная терапия обострений ХОБЛ сопряжена с высокой активностью антипротеиназ, низкой активностью протеиназ, калликреина, оксидантов в индуцированной мокроте в начале обострения. Положительную клиническую динамику при лечении обострений ХОБЛ определяет малая концентрация катионных протеинов в нейтрофилах, низкая активность нейтрофилов в отношении экзоцитоза миелопероксидазы, большая величина клеток, своевременность смены нейтрофильной фазы на макрофагальную в «кожном окне».

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, нейтрофилы, лечение.

Введение

Медико-социальное значение обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) можно осознать в достаточно полной мере, если обратиться к результатам известных эпидемиологических исследований. Так было установлено, что пациенты, страдающие ХОБЛ, переносят от одного до четырех и более обострений заболеваний в течение года, что для такой страны, как США, суммарно составляет 15-60 млн эпизодов обострения в течение календарного года [1].

Под обострением ХОБЛ понимаются острые, эпизодически возникающие ухудшения, накладывающиеся на стабильное течение заболевания и сопровождающиеся усилением одышки, снижением дневной работоспособности, изменениями объема и цвета выделяемой мокроты (или без таковых), усилением кашля, повышением температуры тела и/или нарушениями памяти и интеллекта [2].

Летальность при обострении хронической обструктивной болезни легких ХОБЛ остается вы-

сокой — от 10 до 29% [3,4]. Долговременный прогноз госпитализированных по поводу тяжелого обострения оценивается как весьма неблагоприятный: после выписки из стационара летальность больных ХОБЛ в течение 1 года и 2 лет составляет 43 и 49%, соответственно [5].

В настоящее время нет сведений о критериях, определяющих успех или не успех проводимого лечения обострений ХОБЛ. На развитие терапевтической резистентности может влиять большое количество факторов: возраст пациента, стаж заболевания, степень тяжести процесса, частота и тяжесть обострений ХОБЛ, причина обострения заболевания, наличие осложнений ХОБЛ, наличие или отсутствие инфекционного компонента, степень бактериальной нагрузки, предшествующая терапия ХОБЛ, тяжесть сопутствующей патологии, общее состояние здоровья. Нам представляется, что наряду с вышеуказанными причинами на эффективность лечения обострений ХОБЛ оказывают влияние как системные, так и региональные (в бронхиальном пространстве) особенности воспаления. В связи с этим **цель настоящего исследования** заключалась в анализе влияния показателей системного и

О. Е. Акбашева — к. м. н., доцент;

А. А. Будкова — к. м. н.;

Е. П. Рослякова — к. м. н.;

Г. Э. Черногорюк — профессор, д. м. н.

местного (в бронхиальном регионе) воспаления на клиническую эффективность лечения обострений хронической обструктивной болезни легких.

Материал и методы

Клиническое обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии с регламентом GOLD 2003 и национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ [6]. Клинические симптомы оценивались в баллах по шкале, предложенной Ю. Л. Куницыной и Е. И. Шмелевым (2003 г.).

Суммированием баллов определялось значение клинического индекса до и после проведенной стандартной терапии, разница между клиническим индексом до и после курса терапии обозначалась как динамика клинического индекса.

Тест 6-минутной ходьбы (6MWD-6 min walking distance) проводился в соответствии со стандартным протоколом [7]. Разница между дистанцией, пройденной пациентом после курса терапии и до лечения определялась как прирост пройденного пути.

Характеристики воспаления включали в себя данные цитологического исследования индуцированной мокроты, показатели активности миелопероксидазы (МПО), катионного протеина (КП) в нейтрофилах индуцированной мокроты, периферической крови, очага асептического воспаления. Очаг асептического воспаления формировался по методике «кожного окна» J. Rebusck, в модификации Д. Н. Маянского, И. Г. Урсова [8]. МПО в нейтрофилах крови и мокроты определялась цитохимическим

методом Грэхема-Кнолля с компьютерной морфометрией. В индуцированной мокроте определялись показатели каллекреин-кининовой, протеиназ-антипротеиназной, оксидант-антиоксидантной систем. Обследование пациентов проводилось при поступлении в пульмонологическое отделение и на 12-14 день проведения терапии.

В исследование был включен 81 пациент с обострением ХОБЛ в возрасте от 24 до 75 лет, средний возраст — $58,2 \pm 1,03$ лет. Пациенты со среднетяжелым течением заболевания (II стадия) $n=15$ ($55 \pm 2,61$ лет), тяжелым (III стадия) $n=24$ ($56,53 \pm 1,5$ лет), крайне тяжелым (IV стадия) $n=42$ ($61,57 \pm 1,53$ лет). Больные с легким течением заболевания (I стадия) в исследование не включались.

Исследование проводилось в строгом соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации (1975 г.) и ее пересмотренного варианта (1983 г.).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась непараметрическими методами, так как тестирование данных выявило их несоответствие нормальному распределению, а ряд данных были порядковыми. Сравнения представлены в виде медианы (Me) и квартильного размаха ($Q_1:Q_2$) (25 и 75%). Значимость результатов статистического анализа оценивалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного лечения на всех стадиях заболевания получен регресс в отношении клинического индекса как суммар-

Таблица 1. Динамика клинических показателей при лечении обострений ХОБЛ, ($n=81$) Me/ $Q_1:Q_2$

Показатель	При поступлении	На 12-14 день лечения	P
Клинический индекс	2,6 2,1:3	1,4 1,05:1,8	<0,001
Пройденная дистанция (м) (6MWD-тест)	300 220:420	375 240:480	<0,001

Таблица 2. Связь биомаркеров воспаления вначале обострения ХОБЛ с динамикой клинического индекса в процессе лечения ($n=81$); корреляции Spearman (r , p)

Количественный показатель биомаркера воспаления	r	p
α_1 – протеиназный ингибитор в индуцированной мокроте	+ 0,5	0,01
α_2 – макроглобулин в индуцированной мокроте	+ 0,6	0,002
Эластаза в индуцированной мокроте	– 0,5	0,007
Активность миелопероксидазы в нейтрофилах индуцированной мокроты	+ 0,3	0,02
Количество миелопероксидазы вне клеток в «кожном окне»	– 0,5	0,003
Площадь нейтрофилов индуцированной мокроты	+ 0,4	0,009

Таблица 3. Связь биомаркеров воспаления вначале обострения ХОБЛ с приростом пройденной дистанции в 6MWD-тесте после курса лечения (n=81); корреляции Spearman (r, p)

Количественный показатель биомаркера воспаления	r	p
Малоновый диальдегид в индуцированной мокроте	- 0,7	0,01
Каллекреин в индуцированной мокроте	- 0,64	0,03
Количество нейтрофилов в «кожном окне» в 1 фазу	- 0,82	0,004
Количество нейтрофилов в «кожном окне» во 2 фазу	- 0,51	0,03
Количество макрофагов в «кожном окне» во 2 фазу	+ 0,49	0,04
Количество цилиндрического эпителия в индуцированной мокроте	- 0,49	0,04
Катионные протеины в нейтрофилах индуцированной мокроты	- 0,53	0,03

ного показателя основных клинических симптомов, таких как кашель, продукция мокроты, одышка, хрипы, ночное удушье.

При оценке показателей теста с 6-минутной ходьбой до и после курса терапии происходило увеличение пройденной дистанции, сатурации кислорода, уменьшение показателей частоты дыхания, как до, так и после физической нагрузки (табл. 1).

Анализ основных спирометрических показателей не выявил достоверной динамики функции внешнего дыхания при всех стадиях заболевания ($p > 0,05$), что соответствует выводам других исследований [9]. Отсутствие динамики спирометрических показателей может быть связано с тем, что в исследование включались пациенты, преимущественно с 3-4 стадией заболевания, когда в патогенезе нарушения функции легких все большее значение приобретают необратимые компоненты — эмфизема и фиброз.

Количественные характеристики маркеров воспаления в процессе лечения изменялись. В частности в бронхиальном регионе после проведенного лечения происходило повышение активности ингибиторов протеаз (α_1 -протеиназного ингибитора, α_2 -макроглобулина), а в оксидант-антиоксидантной системе возрастала активность антиоксидантного фермента каталазы. Одновременно уменьшалась продукция деструктивных веществ: эластазы, трипсиноподобных протеиназ. На снижение уровня оксидативного потенциала в бронхах указывало уменьшение концентрации малонового диальдегида в индуцированной мокроте.

Для оценки влияния характеристик воспаления в начальный период обострения на эффективность лечения использовали непараметрический корреляционный анализ, с помощью которого исследовали связь биомаркеров воспаления с наиболее информативными критериями, позволяющими оценивать результаты лечения: динамикой клинического индекса и приростом дистанции в 6-мин

тесте с ходьбой (табл. 2, 3). Оказалось, что успех лечения зависел от начального состояния протеиназ-антипротеиназной системы в бронхах. Чем выше была активность протеиназных ингибиторов (α_1 -протеиназный ингибитор, α_2 -макроглобулин) и чем меньшее количество эластазы продуцировалось в бронхиальном регионе, тем в большей степени регрессировали основные клинические проявления обострения. Миелопероксидазная активность нейтрофилов также оказывала влияние на достижение положительного результата лечения. Меньшая дегрануляция миелопероксидазы из нейтрофилов в бронхах создавала предпосылки успешного лечения обострения. Эта же закономерность подтвердилась и в искусственно созданном очаге асептического воспаления — «кожном окне» — обнаружение большого количества гранул миелопероксидазы вне нейтрофилов отрицательно коррелировало с клинической динамикой. Видимо высокая способность нейтрофилов к дегрануляции миелопероксидазы экзцитозом способствовала росту оксидантного потенциала в бронхах с последующим деструктивным воздействием на бронхи и ткани легкого. Подтверждает это обратная связь концентрации малонового диальдегида, как показателя активности оксидантных систем, с клинической динамикой.

Получены данные, показывающие, что эффект терапии обострений ХОБЛ находится в прямой связи с хемотаксическими свойствами нейтрофилов. В тех случаях, когда в «кожном окне» не происходит смены нейтрофильной фазы воспаления на макрофагальную, наблюдался более медленный регресс обострения ХОБЛ. Пациенты, у которых происходила своевременная смена нейтрофильной фазы в «кожном окне» на моноцитарно-макрофагальную, с большим положительным эффектом отвечали на проводимую терапию. Вероятно, искусственно созданный очаг асептического воспаления в коже («кожное окно») моделирует хемотаксис нейтрофилов и макрофагов у

данного субъекта и в других регионах организма при воспалительных процессах, в частности в бронхо-легочной системе. С этих позиций вполне объяснима связь показателей, характеризующих нейтрофильно-макрофагальные соотношения в «кожном окне» с эффективностью лечения. Большое количество нейтрофилов в очаге воспаления в начале обострения заболевания увеличивает их суммарный бицидный потенциал, что в конечном итоге усиливает патологические процессы в легких, вследствие протеолитического, оксидативного повреждения биоструктур и пр.

Выявлена обратная связь между эффективностью терапии и количеством катионных протеинов в цитоплазме нейтрофилов. При патологических процессах, сопровождающихся экспрессией мембранных рецепторов полиморфноядерных лейкоцитов, эти клетки продуцируют повышенное количество катионных протеинов, обладающих выраженной протеолитической активностью в отношении не только инородных субстанций, но и тканей организма. Кроме того, катионный протеин, воздействуя на мастоциты, способствует повышенному высвобождению из них гистамина, лейкотриенов, в том числе лейкотриена С, фактора активации тромбоцитов, которые играют существенную роль в патофизиологической фазе реакций гиперчувствительности.

Нами получены данные, указывающие, что эффективность терапии зависит и от размеров нейтрофилов в бронхиальном регионе: малая величина нейтрофилов коррелировала с замедленной клинической динамикой обострения болезни у пациентов, продолжающих курить. Это подтверждает выводы ряда исследований, свидетельствующих о том, что факторы табачного дыма вызывают полиме-

ризацию актина нейтрофилов и снижают их деформируемость. Снижение деформируемости способствует «застреванию» нейтрофилов в капиллярах легких и их адгезии к эндотелию. Адгезия клеток сопровождается генерацией АФК. Затем нейтрофилы мигрируют через межэндотелиальные пространства, которые увеличиваются под действием оксидантов. В конечном итоге гигантское скопление активированных нейтрофилов в капиллярной сети альвеол приводит к оксидативному стрессу, под действием которого происходит разрушение структурных элементов бронхо-легочной системы.

Заключение

Наиболее информативными критериями эффективности лечения обострений ХОБЛ являются динамика клинического индекса и увеличение дистанции, проходимой пациентом в тесте с 6-мин. ходьбой. Эффективная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких сопряжена с высокой активностью α_1 -протеиназного ингибитора, α_2 -макроглобулина, низкой активностью эластазы, меньшей концентрацией малонового диальдегида и калликрейна в индуцированной мокроте в начальный период обострения. Положительную клиническую динамику при лечении обострений ХОБЛ определяют свойства нейтрофилов: малая концентрация катионных протеинов в цитоплазме, низкая активность в отношении экзоцитоза миелопероксидазы, большая величина клеток, своевременность смены нейтрофильной фазы на макрофагальную в «кожном окне». Показатели клинической динамики при лечении обострений ХОБЛ имеют обратную связь с количеством метаплазированного и цилиндрического эпителия в индуцированной мокроте.

Литература

1. Hagedorn S. D. Acute exacerbations of COPD. How to evaluate severity and to treat the underlying cause. *Postgrad Med* 1992; 91: 105-12.
2. Siafakas N. M., Bouros D. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases. *Eur Respir Mon* 1998; 7: 264-77.
3. Weiss S. M., Hudson L.D. Outcome from respiratory failure. *Crit Care Clin* 1994; 10: 197-215.
4. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817-22.
5. Connors A. F. Jr., Dawson N. V., Thomas C. et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-67.
6. Чучалин А. Г., Лещенко И. В., Овчаренко С. И., Шмелев Е. И. Федеральная программа: Хроническая обструктивная болезнь легких. М: Медицина; 2004.
7. Enright P. L., Sherill D. L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1384-7.
8. Маянский Д. Н., Урсов И. Г. Лекции по клинической патологии: Руководство для врачей. Новосибирск; 1997.
9. Rubin A. S., Tavares F. M. B., Correa da Silva L. C. FEV1 is not sufficient for assessing bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24 (Suppl.48): 121.