

ВЛИЯНИЕ ФЕНОТИПА ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И УРОВЕНЬ НЕКОТОРЫХ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

© И.И. Павлюченко, Е.А. Коков, Л.Н. Кокова, О.С. Охременко

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар

Для цитирования: Павлюченко И.И., Коков Е.А., Кокова Л.Н., Охременко О.С. Влияние фенотипа заболевания на показатели системы антиоксидантной защиты и уровень некоторых интерлейкинов крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 6. – С. 38–41. doi: 10.17816/PED8638-41

Поступила в редакцию: 11.10.2017

Принята к печати: 23.11.2017

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное заболевание, вовлекающее в патологический процесс как бронхолегочную, так и сердечно-сосудистую систему. Это сложное заболевание, в котором воспаление играет ведущую роль в формировании всего комплекса патологических изменений. При ХОБЛ отмечаются местный дефицит антипротеаз, избыточное образование активных форм кислорода, индуцирующее неконтролируемое перекисное окисление липидов и окислительный стресс. При этом заболевании повышается уровень провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , особенно при сочетании хронической обструктивной болезни с метаболическим синдромом. Определение конкретного фенотипа ХОБЛ и степени нарушения защитных и адаптационных систем при данных формах течения болезни позволяет оптимизировать схемы лечения больных. Цель данной работы – выявление дополнительных биохимических и биофизических маркеров фенотипирования и мониторинга проводимой терапии у пациентов с ХОБЛ различного фенотипа и степени тяжести в стадии обострения на основании изучения основных показателей системы антиоксидантной защиты крови и некоторых цитокинов. Определены существенные различия в показателях антиоксидантной системы (АОС) у пациентов с ХОБЛ различного фенотипа и степени тяжести. Установленные отличия в показателях активности ферментов эритроцитов и общей антиоксидантной активности плазмы крови могут стать важным дополнительным звеном для фенотипирования ХОБЛ. Комплексное лечение с использованием антикоагулянтов, нормализующих реологические свойства крови, и муколитиков с выраженными антиоксидантными свойствами снижает уровень прооксидантной нагрузки на организм за счет коррекции метаболических процессов и оказывает наиболее выраженное влияние на показатели АОС крови и цитокиновый профиль.

Ключевые слова: ХОБЛ; фенотип; биомаркеры; лечение; антиоксиданты; антикоагулянты; цитокины.

INFLUENCE OF THE PHENOTYPE OF THE DISEASE ON THE PARAMETERS OF THE ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM AND THE LEVEL OF SOME INTERLEUKINS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

© I.I. Pavlyuchenko, E.A. Kokov, L.N. Kokova, O.S. Okhremenko

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

For citation: Pavlyuchenko II, Kokov EA, Kokova LN, Okhremenko OS. Influence of the phenotype of the disease on the parameters of the antioxidant defense system and the level of some interleukins in the blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(6):38-41. doi: 10.17816/PED8638-41

Received: 11.10.2017

Accepted: 23.11.2017

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common disease involving the pathological process, of bronchopulmonary and cardiovascular systems. This is a complex disease in which inflammation plays a leading role in the formation of the whole complex of pathological changes. COPD accompanies local deficit of antiproteases, excessive formation of active forms of oxygen, inducing uncontrolled lipid peroxidation and oxidative stress. An increase in the level of proinflammatory cytokines, such as IL-6, IL-8, TNF- α , is particularly significant in the combination of chronic obstructive disease with metabolic syndrome. Determination of a specific phenotype of COPD, and the degree of disruption of protective and adaptive systems in these forms of the disease course allows optimizing the treatment regimens for patients. The purpose of this work was to identify additional biochemical and biophysical markers of phenotyping and monitoring of therapy in patients with COPD of different phenotype and severity level in the acute stage on the basis of studying the main indicators of the system of antioxidant protection of blood and some cytokines. Significant differences in antioxidant system (AOS) indices in patients with COPD of different phenotype and severity were determined.

The established differences in the activity of erythrocyte enzymes and the overall antioxidant activity of blood plasma can serve as an important additional link for the phenotyping of COPD. Complex treatment with the use of anticoagulants, normalizing the rheological properties of blood and mucolytics with pronounced antioxidant properties, reduces the level of prooxidant load on the body due to correction of metabolic processes and has the most pronounced effect on AOS blood parameters and cytokine profile.

Keywords: COPD; phenotype; biomarkers; treatment; antioxidants; anticoagulants; cytokines.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — это распространенное заболевание [3, 5], вовлекающее в патологический процесс как бронхолегочную, так и сердечно-сосудистую систему. ХОБЛ опасна не только сама по себе, она осложняется легочным сердцем, острой и хронической дыхательной недостаточностью, сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма, возникающими даже в состоянии стойкой ремиссии у больных ХОБЛ. Данное заболевание остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, особенно если обострение ассоциировано с острыми заболеваниями системы кровообращения [2, 3, 5]. ХОБЛ представляет собой сложное заболевание с охарактеризованными различными фенотипами, в котором воспаление играет ведущую роль в формировании всего комплекса патологических изменений [11]. При этом заболевании отмечаются местный дефицит антипротеаз, избыточное образование активных форм кислорода, индуцирующих неконтролируемое перекисное окисление липидов и окислительный стресс (ОС); повышается уровень провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , особенно при сочетании хронической обструктивной болезни с метаболическим синдромом [4]. Дисфункция антиоксидантной и иммунной систем [1, 3, 7] становится причиной низкой эффективности лечения и частого обострения заболевания. Фенотип ХОБЛ определяет тактику лечения и прогноз заболевания. По-прежнему актуален поиск новых биомаркеров хронического воспаления при ХОБЛ [8, 10] для совершенствования диагностики и оптимизации патогенетической терапии.

Цель — выявление биохимических биомаркеров фенотипирования и мониторинг проводимой терапии у пациентов с ХОБЛ различного фенотипа и степени тяжести в стадии обострения на основании изучения основных показателей системы антиоксидантной защиты крови и некоторых про- и противовоспалительных цитокинов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 79 пациентов с обострением ХОБЛ и эндотелиальной дисфункцией, среди которых у 65 пациентов была установлена ХОБЛ IV степени тяжести (группа D), фенотип бронхитический, и 14 пациентов с ХОБЛ III степени тяжести (группа C), фенотип эмфизематозный (классификации GOLD, 2011) [6]. В свою очередь группа D была разделена на четыре подгруппы согласно получаемому комплексному лечению. В 1-ю подгруппу вошли 17 пациентов, лечившихся по базовой схеме в сочетании с антикоагулянтной терапией (нефракционированный гепарин) в стандартных дозировках; во 2-ю подгруппу — 16 пациентов, получавших гепарин и муколитик (ацетилцистеин) по стандартным схемам; в 3-ю подгруппу — 15 пациентов, получавших в комплексном лечении в качестве антикоагулянтной терапии эноксапарин натрия (фракционированный гепарин) по стандартной схеме; в 4-ю подгруппу — 17 пациентов, у которых по клиническим показаниям применяли эноксапарин натрия и ацетилцистеин по стандартной схеме и в 5-ю подгруппу — 14 пациентов, относящихся к группе C (ХОБЛ III степени тяжести, эмфизематозным фенотипом), которые получали базовую терапию без антикоагулянтов и муколитиков. Схема лечения формировалась в зависимости от тяжести заболевания и выраженности отдельных клинических признаков. Контрольную группу составил 21 человек, условно здоровые доноры сравнимого возраста и пола. Помимо основных общеклинических исследований определяли показатели системы антиоксидантной защиты и показатели баланса про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-8 и ИЛ-10) в 1-е сутки при поступлении в стационар (до начала лечения) и на 5–7-е сутки после проведенной комплексной терапии. Состояние антиоксидантной системы (АОС) крови оценивали по активности ферментов эритроцитов — каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД), а также по уровню восстановленных тиоловых групп и общей антиокислительной активности (АОА) плазмы крови, рассчитываемой биофизическим амперометрическим способом. В гемолизате исследовали активность КАТ [3]. Активность СОД определяли в гемолизате эритроцитов [2]. Вычисляли количество свободных сульфгидрильных групп эритроцитов (SH-групп) плазмы [9]. АОА плазмы крови определяли модифицированным амперометрическим способом [7] на анализаторе «Яуза-01-ААА». Уровень цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-10) рассчитывали в плазме крови методом ИФА с использованием наборов «Цитокин» (Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение состояния КАТ эритроцитов у пациентов с ХОБЛ в стадии обострения до начала комплексного лечения показало значительное снижение ее активности у пациентов всех изучаемых подгрупп относительно контроля, в среднем на 26 % ($p < 0,05$). При этом активность КАТ у пациентов группы D была на 21,6 % ниже, чем у пациентов группы C. На фоне комплексного лечения в сочетании с гепарином (1-я подгруппа) отмечалось увеличение сниженного уровня активности КАТ на 85 %, что в итоге даже превысило значения активности КАТ контрольной группы на 28,4 % ($p < 0,05$). Во 2-й подгруппе уровень КАТ достиг физиологического значения для данной возрастной контрольной группы. В 4-й подгруппе активность КАТ на фоне лечения повысилась на 43 % и на 5–7-е сутки соответствовала показателям контрольной группы. У пациентов группы C активность КАТ на фоне базового лечения практически не изменилась. Активность СОД у пациентов с ХОБЛ была изменена разнонаправленно. В группе D активность СОД была снижена в среднем на 17,3 % относительно показателей группы контроля, а у пациентов группы C повышена в среднем на 17,8 %. В ходе лечения произошла позитивная коррекция данного показателя АОС, в большей степени выраженная у пациентов на фоне использования ацетилцистеина. Изучение неферментного компонента АОС — уровня SH-групп — показало значительное снижение этого показателя при обострении ХОБЛ у пациентов с III–IV степенями тяжести заболевания, в среднем на 44,9 % ($p < 0,05$). Наиболее существенная разница в показателях АОС была выявлена при изучении общей АОА плазмы крови, которая была статистически значимо снижена относительно показателей контроля в 2–3 раза в разных подгруппах. У пациентов 1-й подгруппы показатель АОА (исначально сниженный в 3 раза) после комплексного лечения увеличился в 2 раза; у пациентов 2-й подгруппы показатель АОА, сниженный на 57 %, после комплексного лечения увеличился также в 2 раза относительно исходного уровня; в 3-й подгруппе пациентов подъем сниженного в 3 раза показателя АОА в ходе лечения составил 45,9 %, и в 4-й подгруппе пациентов сниженный до лечения на 46 % показатель АОА возрос на 89 %. У пациентов 5-й подгруппы исходный уровень АОА крови был снижен на 46,8 %, на фоне лечения отмечено некоторое повышение этого показателя, но менее выраженное, чем у пациентов 1–4-й подгрупп. Необходимо отметить, что и после интенсивного комплексного лечения уровень общей АОА плазмы крови оставался статистически значимо ниже показателей контрольной группы, что связано с хроническим течением воспалительного процесса и выраженной дисфункцией системы про-/антиоксиданты.

При исследовании цитокинового статуса установлено, что уровень как провоспалительных, так и противовоспалительных интерлейкинов плазмы крови статистически значимо повышен у всех наблюдаемых пациентов с ХОБЛ, что свидетельствует о напряжении в работе иммунной системы. Так, уровень ИЛ-8 у пациентов с ХОБЛ в стадии обострения был выше показателя контрольной группы в среднем на 167 %, а ИЛ-10 на 118 %. При этом у пациентов группы D изменения имели более выраженный характер (повышение ИЛ-8 составляло в среднем 179 против 129 % группы C, а ИЛ-10 — 122 против 100 % группы C). У пациентов 1–4-й подгрупп на фоне лечения в условиях стационара уровень ИЛ-10 снизился на 6,9–25,6 %, при этом у пациентов 5-й подгруппы, без включения антикоагулянтов и ацетилцистеина, уровень ИЛ-10 в ходе лечения практически не изменился. При изучении уровня ИЛ-8 в крови также установлена индивидуальная динамика изменения этого показателя в разных подгруппах. У пациентов с ХОБЛ в подгруппах 1 и 3 уровень ИЛ-8 в ходе лечения увеличился на 24,5 и 15,3 % соответственно. В подгруппах 2, 4 и 5 уровень ИЛ-8, наоборот, снизился на 29,9; 22,9 и 9,3 % соответственно. При этом значимой корреляционной зависимости между показателями уровня цитокинов и общей АОА плазмы как до лечения, так и после выявлено не было. Динамика изменения уровня цитокинов отражает интенсивность провоспалительной и оксидативной нагрузки у пациентов с коморбидными состояниями, к которым относятся пациенты с ХОБЛ, и возможности коррекции цитокинового баланса у данной категории больных в ходе интенсивного стационарного лечения за счет адекватного подбора комплексных схем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследований у пациентов с ХОБЛ бронхитического и эмфизематозного типов выявлены значительные сдвиги в показателях антиоксидантной системы и интерлейкиновом статусе, причем более выраженные у пациентов с бронхитическим фенотипом. Комплексное лечение корригирует показатели нарушенного метаболизма. Наиболее существенное влияние на состояние иммунной и антиоксидантной систем оказывает комплексное лечение с использованием антикоагулянтов, улучшающих реологические свойства крови и кровоснабжение тканей, а также антиоксидантных препаратов, в частности ацетилцистеина, снимающих напряжение в работе защитных системах организма и повышающих его антиоксидантный потенциал.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н. Противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких: настоящее и будущее // Медицинский Совет. – 2013. – № 3. – С. 8–15. [Avdeev SN. Anti-inflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease: the present and the future. *Meditsinskiy Sovet*. 2013;(3):8-15. (In Russ.)]
2. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы медицинской химии. – 1990. – Т. 36. – № 2. – С. 88–91. [Kostyuk VA, Potapovich AI, Kovaleva ZV. A simple and sensitive method of determination of superoxide dismutase activity based on the reaction of quercetin oxidation. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1990;36(2):88-91. (In Russ.)]
3. Рязанов А.С., Киреев С.А., Еременко Н.Н. Особенности клинического течения ХОБЛ при метаболическом синдроме: роль системного воспаления // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 2. – С. 49–51. [Ryazanov AS, Kireev SA, Eremenko NN. Features of the clinical course of COPD in the metabolic syndrome: the role of systemic inflammation. *Obesity and Metabolism*. 2010;(2):49-51. (In Russ.)]
4. Цеймах И.Я., Дронов С.В., Тимофеев А.В., и др. Влияние хронической обструктивной болезни легких на течение и прогноз пароксизмальной фибрилляции предсердий у госпитализированных больных // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – № 57. – С. 49–56. [Seymakh IY, Dronov SV, Timofeev AV, et al. Influence of chronic obstructive pulmonary disease on the course and prognosis of paroxysmal atrial fibrillation in hospitalized patients. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2015;(57):49-56. (In Russ.)]
5. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 15–54. [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aysanov ZR, et al. Russian Respiratory Society. Federal Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pul'monologiya*. 2014;(3):15-54. (In Russ.)]
6. Яшин А.Я. Инжекционно-проточная система с амперометрическим детектором для селективного определения антиоксидантов в пищевых продуктах и напитках // Российский химический журнал. – 2008. – Т. LII. – № 2. – С. 130–135. [Yashin AY. Injection-flow system with amperometric detector for selective determination of antioxidants in food and beverages. *Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal*. 2008;LII(2):130-135. (In Russ.)]
7. Bourbeau J, Christodoulou P, Maltais F, et al. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2007;62(11):938-943. doi: 10.1136/thx.2006.071068
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2013)*.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2014)*.
10. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-1138. doi: 10.1056/NEJMoa0909883.
11. Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):598-604. doi: 10.1164/rccm.200912-1843CC.

◆ Информация об авторах

Иван Иванович Павлюченко – д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра биологии с курсом медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар. E-mail: Pavluchenkoll@ksma.ru.

Евгений Александрович Коков – канд. мед. наук, доцент, кафедра клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар. E-mail: kokovea@gmail.com.

Людмила Николаевна Кокова – канд. мед. наук, доцент, кафедра клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар. E-mail: kokovaln@gmail.com.

Ольга Сергеевна Охременко – аспирант, кафедра клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар. E-mail: olay-lay_236@mail.ru.

◆ Information about the authors

Ivan I. Pavlyuchenko – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Biology with a Course in Medical Genetics. Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: Pavluchenkoll@ksma.ru.

Evgenii A. Kokov – MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics. Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: kokovea@gmail.com.

Lyudmila N. Kokova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics. Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: kokovaln@gmail.com.

Oлга S. Okhremenko – Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics. Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: olay-lay_236@mail.ru.