

Т.А.Перцева<sup>1</sup>, Н.А.Санина<sup>2</sup>

## Выраженность системных воспалительных реакций у больных хронической обструктивной болезнью легких

1 – ГУ "Днепропетровская медицинская академия": 49044, Украина, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9;

2 – ГУ "Украинский государственный НИИ медико-социальных проблем инвалидности Минздрава Украины": 49027, Украина, г. Днепропетровск, пер. Советский, 1А

T.A.Pertseva, N.A.Sanina

## The intensity of systemic inflammatory response in patients with chronic obstructive pulmonary disease

### Summary

We analyzed plasma level of an inflammatory mediator lipoxin A4 in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) which could be used as a marker of systemic inflammation in COPD patients. Relationships between the lipoxin A4 level and cellular markers of inflammation, persistent lipid peroxidation and reduced exercise tolerance have been found. Improvement in lipoxin A4 level could be an attractive contribution to rehabilitation of COPD patients and should be considered in predictive multivariable models of clinical course and in therapeutic algorithms.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation, lipoxin A4.

### Резюме

Исследован уровень медиатора воспаления липоксина А4 плазмы крови при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), который может служить одним из маркеров активности системных воспалительных процессов у больных ХОБЛ. Показана взаимосвязь уровня липоксина А4 с клеточными маркерами воспаления, процессом персистирующего перекисного окисления липидов и сниженной толерантностью больных к физической нагрузке. Нормализация уровня липоксина А4 может стать перспективным направлением реабилитации больных ХОБЛ, что необходимо учитывать при разработке прогностических многофакторных моделей клинического течения заболевания и алгоритмов лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, системное воспаление, липоксин А4.

Заболевания органов дыхания, в частности хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. ХОБЛ будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е в структуре смертности и станет причиной около 5 млн смертей в год. Однако, по мнению ряда исследователей, данные официальной статистики по заболеваемости ХОБЛ не отражают реальной ситуации, поскольку до 50 % случаев ХОБЛ в настоящее время не диагностируется [1].

ХОБЛ рассматривается как системное заболевание с множественными внелегочными эффектами, которые в ряде случаев и определяют прогноз для пациентов. Основное проявление ХОБЛ – это прогрессирующее нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному или смешанному типу, индуцированное различными факторами, которое приводит к развитию хронического воспаления, преимущественно в дистальных отделах респираторного тракта, с развитием ремоделирования бронхиального дерева и редукцией легочной функции [3–5].

Длительное воздействие факторов, обладающих повреждающим действием, приводит к атрофии и нарастающему склерозированию собственного

слоя слизистой оболочки бронхов, склерозу гладких мышц бронхов, атрофии и склерозированию бронхиальных желез с изменением реологических свойств бронхиального секрета, который становится более вязким и трудно отделяемым при кашле, что способствует obturации мелких бронхов слизистыми пробками [6].

Активация медиаторов, реализованная альвеолярными макрофагами, приводит к образованию провоспалительных цитокинов и реактивных агентов, что ведет к развитию гиперреактивности бронхов и способствует прогрессированию повреждения легких [6].

Воспалительный процесс обладает четкой стадийностью. На различных этапах в нем участвуют разные эндогенные медиаторы. На стадии инициации происходит активация хемокинов, простагландинов, лейкотриенов и т. д., имеющая "взрывной" характер, и в течение нескольких часов воспаление переходит во 2-ю стадию – стадию развития. В очаге воспаления накапливаются продукты разрушения патогена, собственных тканей организма и апоптотические нейтрофилы. Поскольку эти продукты являются стимуляторами воспаления, то 2-я стадия может продолжаться сколь угодно долго. Если процесс завершения воспаления будет недостаточно интенсивным и миграция нейтрофилов в очаг воспаления

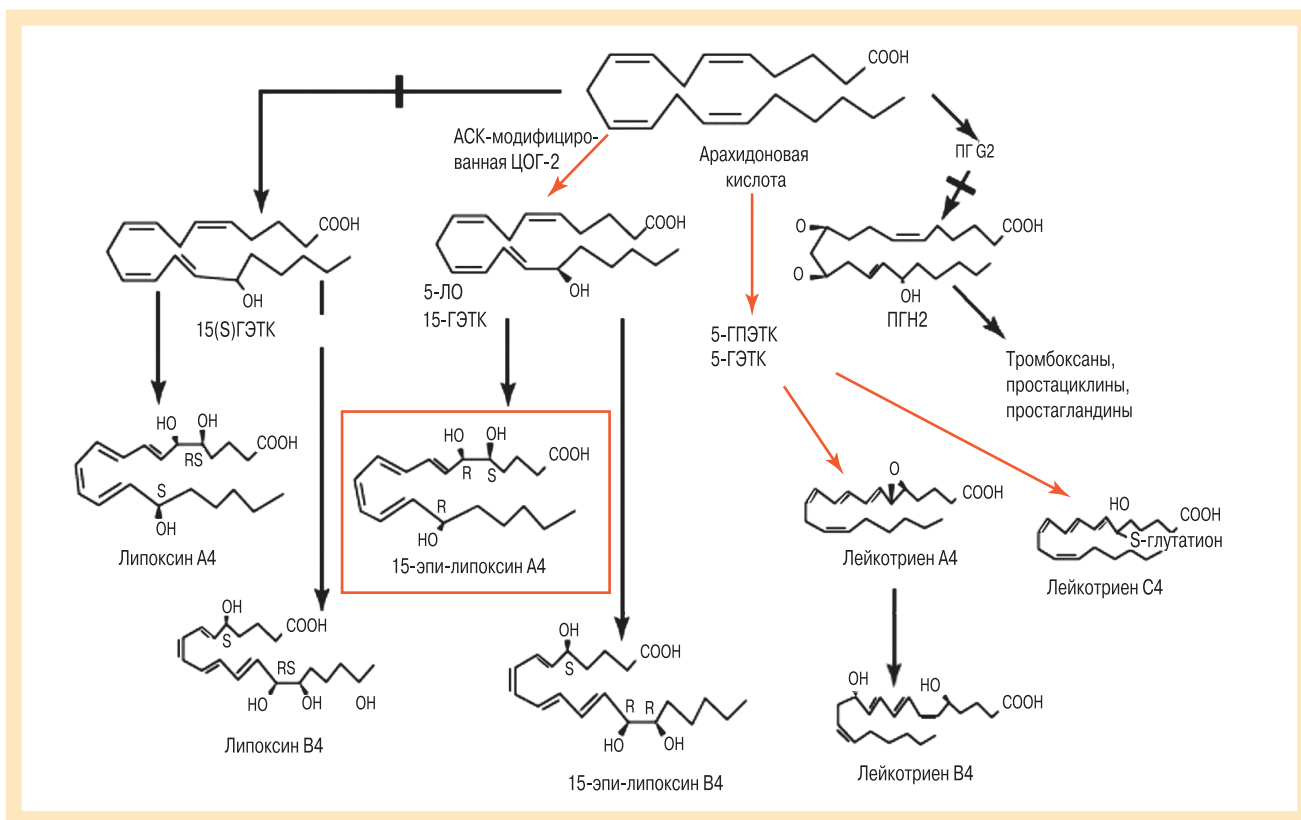


Рис. 1. Пути синтеза липоксина А4 в организме

Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота; ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2; ПГ – простагландин; ГЭТК – гидроксизейкозатетраеновая кислота; ГПЭТК – гидропероксизейкозатетраеновая кислота; 5-ЛО – 5-липоксигеназа.

будет ингибирована не до конца, воспаление может перейти в хроническую форму. Для предотвращения такого сценария на стадии развития воспаления в организме происходит переключение синтеза медиаторов с провоспалительных на противовоспалительные, или медиаторы завершения (простагландин D2, резолвины, липоксины) [8, 9].

В последние годы исследованию процесса завершения воспаления уделяется значительное внимание. Были выделены и изучены основные эндогенные низкомолекулярные медиаторы, стимулирующие начало стадии завершения, – производные арахидоновой кислоты липоксины, в частности липоксин А4 (рис. 1).

Липоксин А4 обладает способностью ингибировать миграцию нейтрофилов путем подавления их хемотаксической активности, т. е. он способен ингибировать процессы нейтрофильного воспаления. Изучение его уровня при различных заболеваниях, сопровождающихся процессами системного воспаления, является перспективным направлением в понимании патофизиологических реакций.

Целью данной работы было исследование интенсивности системных воспалительных реакций у больных ХОБЛ.

## Материалы и методы

В клинике института были обследованы 64 пациента с ХОБЛ II–III стадии вне обострения. Средний возраст пациентов составил  $54,2 \pm 1,3$  года, длитель-

ность заболевания –  $12,4 \pm 1,0$  лет, средний объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) –  $64,2 \pm 4,5$  %, средний индекс курения (ИК) –  $15,8 \pm 2,7$  пачек / лет. Среди больных преобладали мужчины (91,7 %). Уровень одышки по шкале mMRC составлял в среднем  $2,1 \pm 0,1$  балла; общее количество баллов по опроснику САТ было  $23,2 \pm 0,7$ . Среди сопутствующей патологии у пациентов преобладали сердечно-сосудистые заболевания (89,9 % случаев); выявлялась артериальная гипертензия, преимущественно 2-й стадии и II степени; ишемическая болезнь сердца диагностирована у 59,3 % больных, в основном в форме диффузного кардиосклероза; у 14,8 % обнаружена стабильная стенокардия II–III функционального класса; 11,1% пациентов в прошлом перенесли инфаркт миокарда. Из метаболических нарушений у 20 % пациентов наблюдалось экзогенно-алиментарное ожирение I–II степени, у 7 % – компенсированный сахарный диабет II типа.

Для оценки степени выраженности системных воспалительных реакций проводилось определение уровня липоксина А4 в плазме крови больных с помощью метода иммуноферментного анализа ELISA с использованием тест-набора Neogen (США). Лабораторное исследование проводилось на базе диагностического центра Днепропетровской медицинской академии.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ *Statistica for Windows (2010)*, использовались методы параметрической и непараметрической корреляции.

## Результаты и обсуждение

Средний уровень показателя системного воспаления липоксина А4 в плазме крови пациентов составлял  $1,62 \pm 0,09$  нг / мл, тогда как у здоровых лиц –  $0,38 \pm 0,75$  нг / мл ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о наличии выраженной системной воспалительной реакции у больных ХОБЛ и незавершенном характере развития воспаления в дыхательных путях. При этом уровень липоксина был выше у больных ХОБЛ с III стадией, чем со II стадией ( $1,75 \pm 0,10$  нг / мл vs  $1,63 \pm 0,08$  нг / мл), что указывает на рост выраженности воспалительного процесса при прогрессировании заболевания.

При анализе корреляционных взаимосвязей полученного уровня липоксина А4 в плазме больных с различными показателями было получено несколько важных сильных корреляций (рис. 2).

Все полученные корреляционные связи считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Так, была показана достоверно сильная прямая связь липоксина А4 с уровнем лейкоцитов ( $r = 0,66$ ) и, в частности, гранулоцитов периферической крови ( $r = 0,34$ ). Известно, что липоксин А4 генерируется различными типами клеток, в т. ч. такими активными участниками воспаления, как нейтрофильные лейкоциты. Таким образом, их наличие свидетельствует о том, что воспаление в бронхиальной системе больных носит преимущественно нейтрофильный характер, и даже при отсутствии обострения заболевания уровень миграции нейтрофилов к очагу воспаления и выработка ими медиаторов воспаления являются повышенными.

Была получена достоверная прямая связь между уровнем липоксина А4 с показателями липидного обмена, в частности с уровнем общего холестерина ( $r = 0,40$ ) и холестерина липопротеинов высокой плотности ( $r = 0,39$ ). Ранее исследователями были получены данные о гиполипидемическом эффекте арахидоновой кислоты. Рост уровня холестерина в плазме больных при параллельном увеличении концентрации продуктов метаболизма арахидоновой кислоты (липоксина А4) может быть маркером активно протекающего процесса перекисного окисления фосфолипидов и нарушения нормального метаболизма арахидоновой кислоты.

Обнаружена прямая связь между уровнем общего белка и уровнем липоксина А4 ( $r = 0,34$ ), что может свидетельствовать о росте общей концентрации белка в плазме больных за счет постоянной генерации про- и противовоспалительных белковых компонентов воспалительных реакций.

Были получены интересные данные о связи между уровнем липоксина А4 и толерантностью больных к физической нагрузке, в частности с показателями 6-минутного шагового теста (6-МШТ). Корреляция между дистанцией, которая была пройдена пациентом во время 6-МШТ, и уровнем липоксина показала, что у больных наблюдалась обратная корреляционная связь: при уменьшении количества пройденных метров уровень липоксина возрастал

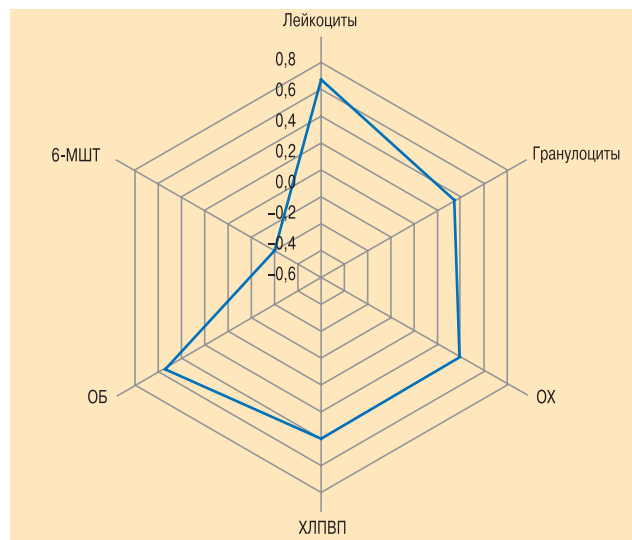


Рис. 2. Корреляционные связи уровня липоксина А4 плазмы крови с другими показателями пациентов

Примечание: уровень лейкоцитов и гранулоцитов периферической крови указан в абс. значениях; ОХ – общий холестерин (моль / л); ХЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности (моль / л); ОБ – общий белок (г / л); 6-МШТ – дистанция пройденная пациентом при 6-минутном шаговом тесте (м).

( $r = -0,41$ ). Таким образом, уровень толерантности к физической нагрузке, которую демонстрируют больные, обратно связан с выраженностью системных воспалительных реакций, протекающих в организме, и для восстановления физической активности больных крайне важно снижение активности воспалительного процесса.

## Заключение

1. Результаты исследования уровня медиатора липоксина А4 у больных ХОБЛ показали наличие активного и интенсивного персистирующего системного воспалительного процесса в организме пациентов.
2. Показаны достоверные статистические связи уровня липоксина А4 с клеточными маркерами воспаления, процессом персистирующего перекисного окисления липидов и сниженной толерантностью больных к физической нагрузке.
3. Определение концентрации липоксина А4 в плазме крови пациентов с ХОБЛ может служить одним из маркеров активности системных воспалительных процессов.
4. Нормализация уровня липоксина А4 может стать перспективным направлением реабилитации больных ХОБЛ, что необходимо учитывать при разработке прогностических многофакторных моделей клинического течения заболевания и алгоритмов лечебно-профилактических мероприятий.

## Литература

1. Chapman K.R., Mannino D.M., Soriano J.B. et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2006; 27: 188–207.

2. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD). М.: Атмосфера; 2007.
3. Ameille J. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a poorly understood disease. Rev. Mal. Respir. 2006; 23 (4): 119–130.
4. Перцева Т.А. Противовоспалительная терапия при ХОБЛ: возможные пути оптимизации. Здоров'я України 2008; 16 (1): 44–45.
5. Фещенко Ю.И., Гаврисюк В.К. Хронические обструктивные заболевания легких: классификация, диагностика, лечение. Ліки України 2004; 7–8: 22–25; 9: 14–17.
6. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. Пульмонология 2007; 2: 104–112.
7. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы патогенеза. Consilium Medicum Ukraina 2011; 5 (1): 9–14.
8. Lee T.H. Lipoxin A4: a novel anti-inflammatory molecule? Thorax 1995; 50 (2): 111–112.
9. McMahon B., Godson C. Lipoxins: endogenous regulators of inflammation. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2004; 286: 189–201.
10. Satoh P.S. 15-epi-Lipoxin A4 ELISA: A Research Tool for Inflammatory Diseases. VP Basic and Exploratory Research, Neogen Corporation / <http://www.biocompare.com/Application-Notes/43274-15-epi-Lipoxin-A4-ELISA-A-Research-Tool-For-Inflammatory-Diseases>

**Информация об авторах**

Перцева Татьяна Алексеевна – д. м. н., проф., член-корр. НАМН Украины, 1-й проректор ГУ "Днепропетровская медицинская академия", зав. кафедрой факультетской терапии и эндокринологии; тел.: (056) 713-52-57; факс: (056) 370-96-38; e-mail: dsma@dsma.dp.ua  
Санина Наталья Анатольевна – младший научный сотрудник научно-исследовательского терапевтического отдела ГУ "УГ НИИ медико-социальных проблем инвалидности Минздрава Украины"; тел.: (+380562) 46-34-92; e-mail: sanina05@mail.ru

Поступила 01.03.13  
© Перцева Т.А., Санина Н.А., 2013  
**УДК: 616.24-036.12-092**