

12. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология 1996: Прил.: 1–166.
13. Союз педиатров России. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения. Профилактика". М.; 1997.
14. Aeries J.E., Cheetham B.M. Current methods used for computerized respiratory sound analysis. Eur. Respir. Rev. 2000; 10 (77): 586–590.
15. Dalmy F., Antonini M. T., Marquet P., Menier R. Acoustic properties of normal chest. Eur. Respir. J. 1995; 8: 1761–1769.
16. Enright P.L. Physiologic measures: pulmonary function tests. Tucson, US: Asthma outcome, Respiratory Sciences Center. University of Arizona College of Medicine; 1994.
17. Pasterkamp H. Lung sound spectra at standartized air flow in normal infants, children and adults. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154 (2, pt 1): 424–430.
18. Schreur H.J., Vanderschoot J., Zwinderman A.H. et al. Abnormal lung sounds in patients with asthma during episodes with normal lung function. Chest 1994; 106: 91–99.

Поступила 11.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.24–003.4–092

*А.Л.Пухальский, Г.В.Шмарина, Н.И.Капранов*

## МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

### INFLAMMATORY MARKERS IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

*A.L.Pukhalsky, G.V.Shmarina, N.I.Kapranov*

#### Summary

Inflammatory markers dynamics in 75 cystic fibrosis (CF) patients during a treatment of lung disease exacerbation has been investigated. As a rule, a clinical improvement is associated with decrease in the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-8 levels in the sputum specimens. The neutrophil elastase (NE) activity assay is of special interest. It is the single inflammatory marker, which reflects the disease severity. Thus, CF patients with relatively good lung function (FVC and FEV<sub>1</sub>>70%) demonstrated lower NE activity. In contrast, the subjects with poor lung function (FVC and FEV<sub>1</sub><70%) show the higher NE activity in the sputa. Though successful antibacterial therapy usually resulted in a decrease in the sputum elastase activity some severe CF patients demonstrate its elevation. This paradoxical result may be associated with neutrophil death and NE deliberation in the CF lung. It is very difficult to find the signs of systemic inflammation in peripheral blood of CF patients. However, our experience shows that the change of the peripheral blood lymphocytes sensitivity to the corticosteroid (dexamethasone) antiproliferative effect can inform a physician about the inflammatory process activation and an antibacterial treatment efficacy. Malon dialdehyde (MDA) plasma concentration is another parameter, which can show paradoxical results in CF subjects. During acute lung exacerbation some patients who were treated with enzymes during hospitalization period only in spite of the pancreatic insufficiency demonstrated marked increase in plasma MDA level. Authors postulate that such the increase does not reflect the activation of the infection but results from the systemic oxidative stress. The latter is a consequence of the improvement in fat absorption and of increase in the number of free radical targets.

#### Резюме

Исследование динамики маркеров воспаления у 75 больных муковисцидозом (МВ) показало, что клиническое улучшение, как правило, сопровождалось снижением в мокроте концентрации фактора некроза опухолей-α и интерлейкина-8. Особый интерес представляет исследование активности нейтрофильной эластазы (НЭ), поскольку это единственный показатель, отражающий тяжесть течения заболевания. Так, у больных с относительно сохранной функцией легких (ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>>70%) обнаруживалась и более низкая активность эластазы в мокроте. У больных с худшими показателями внешнего дыхания (ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub><70%) активность эластазы в мокроте была выше. Хотя успешная антибактериальная терапия обычно приводила к заметному снижению активности НЭ, у некоторых больных с тяжелым течением МВ данный показатель повышался. Этот парадоксальный результат может быть связан с массовой гибелью нейтрофилов в легких и освобождением НЭ. Несмотря на то что у больных МВ в периферической крови трудно обнаружить признаки воспаления, исследование чувствительности лимфоцитов к антипролиферативному действию дексаметазона может дать объективную информацию о состоянии очага воспаления и эффективности антибактериальной терапии.



Еще одним параметром, измерение которого у больных МВ может давать парадоксальные результаты, является уровень малонового диальдегида (МДА) в плазме. У группы больных наблюдалось повышение уровня МДА на фоне интенсивной антибактериальной терапии. Больные этой группы, несмотря на выраженную недостаточность экскреторной функции поджелудочной железы, начинали получать заместительную терапию только в стационаре. Авторы полагают, что повышение уровня МДА не связано с обострением инфекционного процесса, а является свидетельством развития оксидативного стресса, так как улучшение всасывания жиров, связанное с назначением ферментов, ведет к резкому увеличению числа мишеней для свободных радикалов.

Муковисцидоз (МВ) — одно из наиболее известных аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний, встречающихся в странах Европы и Северной Америки с частотой 1 на 2000–3000 [1]. Первичный генетический дефект МВ связан с мутацией в гене, который кодирует белок клеточной мембраны, принимающий участие в образовании канала для ионов хлора. Этот дефект приводит к нарушению электролитного транспорта между клетками и межклеточной жидкостью, в результате чего всасывание натрия и воды клетками эпителия увеличивается в 2–3 раза. Потеря воды повышает вязкость клеточных секретов, что, в свою очередь, нарушает функцию бронхолегочной системы, поджелудочной железы, кишечника, урогенитального тракта [5,6]. Наибольшее влияние на продолжительность жизни больных МВ оказывают инфекционные осложнения со стороны органов дыхания. Существенное повышение вязкости секрета эпителия бронхов нарушает мукоцилиарный клиренс, что облегчает бактериальную адгезию и способствует развитию инфекционного процесса. Легочная инфекция вызывает у больных МВ выраженный иммунный ответ, который характеризуется интенсивной миграцией нейтрофилов, продуцирующих значительные количества свободных радикалов и протеолитических ферментов (эластазы). В бронхиальном секрете таких больных обнаруживаются повышенные количества провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8) и лейкотриена В4 [7]. Присоединение синегнойной инфекции (например, *Pseudomonas aeruginosa*) существенно ухудшает прогноз [3,4].

Методы лечения МВ постоянно совершенствуются, в результате чего увеличивается продолжительность и качество жизни больных. Внедрение в практику лечения МВ новых лекарственных препаратов требует разработки объективных критериев эффективности их применения. Традиционные методы оценки такой эф-

фективности, основанные на показателях функции внешнего дыхания, рентгенологическом исследовании грудной клетки, а также на изменениях весо-ростового индекса, сопряжены с необходимостью длительного наблюдения. Можно ожидать, что результаты лабораторных исследований помогут врачу своевременно провести необходимую коррекцию терапии [2].

В течение трех лет у больных МВ, наблюдававшихся в отделении муковисцидоза Медико-генетического научного центра РАМН, исследовали различные маркеры воспаления, которые сопоставлялись с клиническими показателями. Всего было обследовано 75 больных с верифицированным диагнозом "муковисцидоз". Исследования проводились в динамике: каждый пациент обследовался от 2 до 5 раз. Больные получали базисную терапию (панкреатические ферменты, поливитамины, высококалорийную диету, муколитики). При обострении бронхо-легочного процесса назначались антибиотики. Характер антибактериальной терапии зависел от результатов микробиологического исследования мокроты.

Все изучавшиеся маркеры воспаления можно разделить на две группы: 1-я — маркеры, характеризующие течение воспалительного процесса *in situ* (в дыхательных путях) и 2-я — маркеры, отражающие системный ответ организма на наличие в легких очага воспаления. В 1-ю группу входило исследование содержания в мокроте провоспалительных цитокинов и активности нейтрофильной эластазы (НЭ). Ко 2-й группе относилось исследование чувствительности лимфоцитов к антипролиферативному действию дексаметазона, а также определение в плазме малонового диальдегида (МДА).

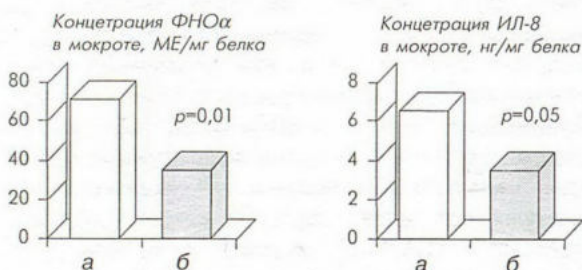


Рис.1. Содержание провоспалительных цитокинов в мокроте больных муковисцидозом в ходе лечения кларитромицином.

а — до лечения, б — после лечения.

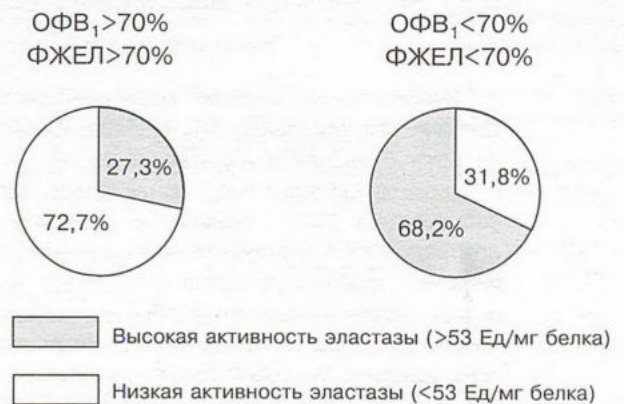


Рис.2. Активность нейтрофильной эластазы и тяжесть течения муковисцидоза.



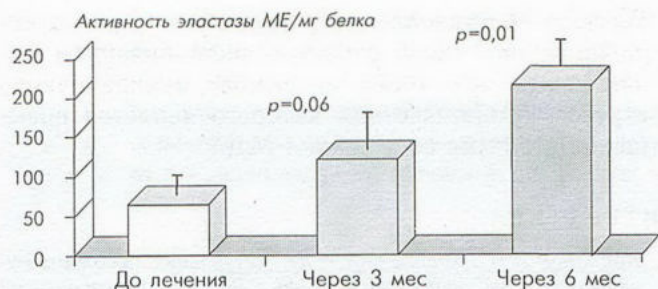


Рис.3. Изменение активности нейтрофильной эластазы в мокроте больных муковисцидозом на фоне клинического улучшения.

У многих больных клиническое улучшение сопровождалось уменьшением содержания в мокроте фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкина-8 (ИЛ-8), а также снижением активности НЭ (рис.1). Особый интерес представляют показатели активности НЭ, так как их значения в наибольшей степени зависели от тяжести течения МВ, в частности от длительности колонизации *P.aeruginosa*. Так, у большинства больных с незначительным снижением объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) и функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) активность эластазы в мокроте была низкой (<53 Ед/мг белка). Напротив, высокая активность НЭ значительно чаще обнаруживалась в мокроте больных с более выраженными нарушениями показателей внешнего дыхания (рис.2). В то же время у ряда больных с тяжелым течением МВ (низкие показатели функции внешнего дыхания, длительная колонизация синегнойной инфекцией) интенсивная антибактериальная и противовоспалительная терапия приводила к существенному повышению активности НЭ в мокроте на фоне явного клинического улучшения (рис.3). Такое, на первый взгляд парадоксальное, нарастание активности НЭ может быть связано с массивной гибелью нейтрофилов в результате лечения и является свидетельством затухания процессов воспаления в бронхах. Этот вывод косвенно подтверждается одновременным снижением уровня ФНО $\alpha$  у этих больных.

У больных МВ в периферической крови трудно обнаружить признаки воспаления. Однако исследование чувствительности лимфоцитов периферической крови к антипролиферативному действию дексаметазона может дать объективную информацию о состоянии очага воспаления и эффективности антибактериальной терапии [8,9]. Известно, что глюкокортикоидные гормоны способны подавлять пролиферативный ответ лимфоцитов на ФГА за счет подавления синтеза мРНК для ИЛ-2. Лимфоциты, активированные в очаге воспаления, оказываются резистентными к действию глюкокортикоидов, так как в этих клетках уже произошло образование мРНК для ИЛ-2 (рис.4). В крови больных МВ до начала курса антибактериальной и противовоспалительной терапии лимфоциты периферической крови демонстрируют относительную резистентность к антипролиферативному действию дексаметазона, что указывает на присутствие большого количества активированных лимфоцитов. После окончания курса лечения чувствительность лимфоцитов заметно повышается. Преобладание в крови покоящихся лимфоцитов является свидетельством затухания очага воспаления (рис.5).



Рис.4. Схема активации лимфоцитов в очаге воспаления.

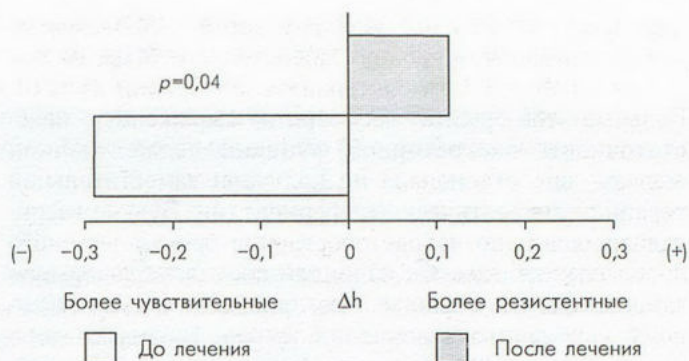


Рис.5. Изменение чувствительности лимфоцитов периферической крови к антипролиферативному действию дексаметазона (динамика показателя  $\Delta h$  в ходе лечения кларитромицином).

Еще одним показателем, оценка которого, наряду с определением активности НЭ в мокроте, может давать парадоксальные результаты, является уровень сыровоточного МДА, представляющего собой промежуточный продукт перекисного окисления липидов. Повышенные количества МДА в крови больных с хронической инфекцией обычно расцениваются как признак обострения

МДА, мкМ

Группа	До лечения	После лечения
Группа А	~2,2	~2,0
Группа Б	~2,1	~2,8

Рис.6. Изменение концентрации малонового диальдегида (МДА) в ходе успешной терапии обострения легочного процесса. Группа А — больные с недостаточностью экскреторной функции поджелудочной железы, регулярно получавшие заместительную терапию; группа Б — больные с недостаточностью экскреторной функции поджелудочной железы, получавшие заместительную терапию только с момента поступления в стационар.



ния процесса. Мы наблюдали у детей с МВ существенное повышение уровня сывороточного МДА на фоне интенсивной антибактериальной терапии (рис.6). Больные этой группы, несмотря на выраженную недостаточность экскреторной функции поджелудочной железы, вне стационара не получали заместительной терапии панкреатическими ферментами. Будучи госпитализированы по поводу обострения бронхо-легочного процесса, эти больные начинали получать адекватную заместительную терапию, что приводило к существенному улучшению всасывания жиров. В результате в крови резко возрастал уровень липидов и полиненасыщенных жирных кислот. Ослабленные антиоксидантные системы таких больных не в состоянии предотвратить окисление возросшего числа мишеней для свободных радикалов. Таким образом, повышение уровня МДА у этой группы больных не связано с обострением инфекционного процесса, а является свидетельством развития оксидативного стресса.

### Выводы

1. Активность НЭ в мокроте представляет собой единственный лабораторный показатель, объективно отражающий тяжесть течения бронхо-легочного процесса у больных МВ.
2. Комплексное изучение маркеров воспаления в мокроте и периферической крови может помочь объективно оценить динамику воспалительного процесса и эффективность антибактериальной терапии.
3. Улучшение функции легких может сопровождаться существенным повышением активности НЭ в мокроте, что является свидетельством массовой гибели нейтрофильных лейкоцитов в дыхательных путях.

4. Быстрое восстановление всасывания жиров в кишечнике пациентов с пониженным питанием может стать причиной системного оксидативного стресса, свидетельством которого является повышение в плазме содержания МДА.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. Актуальные проблемы муковисцидоза на современном этапе в России. Пульмонология 1997; 4: 7-16.
2. Певницкий Л.А., Пухальский А.Л., Капранов Н.И. и др. Иммунологический мониторинг больных муковисцидозом. Значение различных лабораторных показателей. Вестн. РАМН 2000; 5: 40-46.
3. Fick R.B.J., Sonoda F., Hornick D.B. Emergence and persistence of *Pseudomonas aeruginosa* in the cystic fibrosis airway. Semin. Respir. Infect. 1992; 7: 168-178.
4. Govan J.R.W., Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. Microbiol. Rev. 1996; 60: 539-574.
5. Graham A., Hasani A., Alton E.W. et al. No added benefit from nebulized amiloride in patients with cystic fibrosis. Eur. Respir. J. 1993; 6: 1243-1248.
6. Hoiby N., Koch C. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis and its management. Thorax 1990; 45: 881-884.
7. Konstan M.W., Hillard K.A., Norvell T.M., Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: 448-454.
8. Pukhalsky A.L., Kalashnikova E.A., Lyashko V.N., Pevnitsky L.A. Inhibition of phytohemagglutinin-induced lymphocyte proliferation by dexamethasone: mechanisms of individual susceptibility. Int. J. Immunopharmac. 1990; 12: 657-663.
9. Pukhalsky A.L., Kapranov N.I., Kalashnikova E.A. et al. Inflammatory markers in cystic fibrosis patients with lung *Pseudomonas aeruginosa* infection. Mediat. Inflamm. 8: 159-167.

Поступила 26.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [616.233-008.8-076.5+616.153.939.6-074]-057

П.Н. Любченко, Ю.С.Лебедин, Т.Е.Виницкая, Е.А.Лисневская, В.Л.Шабаров,  
О.Е.Авдеева, В.С.Мазурин, В.В.Массарыгин

## СОДЕРЖАНИЕ АЛЬВЕОЛОМУЦИНА В КРОВИ И КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНЫХ СМЫВОВ У ЭЛЕКТРОСВАРЩИКОВ

МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, НИИ пульмонологии Минздрава РФ, Москва

ALVEOLOMUCIN AMOUNT IN THE BLOOD AND CELL COMPOUND  
OF BRONCHOALVEOLAR WASHES IN WELDERS

P.N.Lyubchenko, Yu.S.Lebedin, T.E.Vinitskaya, E.A.Lisnevskaya, V.L.Shabarov,  
O.E.Avdeeva, V.S.Masurin, V.V.Massarygin

### Summary

The article demonstrates results of study of alveolomucin 3EG5, oncomarkers CA-125 and CA-15.3 in the blood and cell compound of bronchoalveolar washes in 40 welders. Among them 18 patients were diagnosed