



УДК 616.24:616.15

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ α₂-ГЛОБУЛИНОВ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Ю.Р. АГАПОВА^{1,2}

А.В. ГУЛИН³

Ю.И. ЖУРАВЛЕВ⁴

*<sup>1) Липецкий государственный
технический университет</sup>*

*<sup>2) ГУЗ Липецкая городская больница
№3 «Свободный сокол»</sup>*

*<sup>3) Липецкий государственный
педагогический университет</sup>*

*<sup>4) Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет</sup>*

e-mail: yuly_a@mail.ru.

Исследовано содержание фракции α₂-глобулинов у пожилых пациентов с ХОБЛ и атопической бронхиальной астмой в фазе обострения. Отмечен высокий уровень α₂-глобулинов на ранних фазах ХОБЛ с тенденцией к его снижению по мере прогрессирования заболевания. При ХОБЛ III-IV стадий на фоне гипер-α₂-глобулинемии также наблюдалось достоверное повышение β-фракции и снижение γ-фракции глобулинов. При атопической БА такой зависимости не установлено.

С учетом того, что фракция α₂-глобулинов содержит высокомолекулярный протеазный ингибитор α₂-макроглобулин, обсуждается возможность использования результатов исследования уровня α₂-глобулинов для косвенной оценки антипротеазной активности сыворотки крови при ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, α₂-глобулины, ингибиторы протеаз.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из серьезных медико-социальных проблем современного здравоохранения. Как причина смертности ХОБЛ занимает четвертое место в мире в возрастной группе старше 45 лет, при этом сохраняется тенденция к увеличению заболеваемости и смертности. Очевидно, что дальнейшее комплексное изучение всех аспектов этого заболевания поможет найти выход из сложившейся пока неразрешимой ситуации [7, 13]. Бронхиальная астма (БА) – сходное с ХОБЛ по клиническим проявлениям заболевание, в клинике которого доминирует бронхообструктивный синдром на фоне персистирующего воспаления в бронхах. Ключевыми отличиями астмы считается аллергический, а не инфекционный характер воспаления и обратимый характер обструкции, что делает течение заболевания и прогноз более оптимистическими. Однако такая позиция оправдана лишь при условии достижения долгосрочного контроля над БА, при котором вероятность развития пневмофиброза и эмфиземы минимальна [8]. Между тем при ХОБЛ эти осложнения предсказуемы и необратимы.

Одним из ведущих звеньев патогенеза ХОБЛ является дисбаланс в системе «протеолиз–антипротеолиз». Ключевым ферментом-протеиназой, участвующим в прогрессировании фиброза, является эластаза (Э) нейтрофилов. Её активность регулируется системой протеиназных ингибиторов, присутствующих в различных тканях организма и сыворотке крови. Наибольшее значение имеют α₁-протеиназный ингибитор (α₁-ПИ, α₁-антитрипсин) и α₂-макроглобулин (α₂-МГ). Снижение уровня ингибиторов ведет к неконтролируемой активации Э, разрушению эластических волокон легочной паренхимы, запуску каскада реакций образования коллагена. В конечном итоге это приводит к развитию пневмофиброза, редукции капиллярного русла в легких с сопутствующим нарушением микроциркуляции. Кроме того, Э способна подавлять воспалительный ответ на местном тканевом уровне [1, 2, 4, 5, 10].

Кроме Э в протеолитических процессах большую роль играют трипсиноподобные ферменты. Антипротеазная защита тесно связана с интенсивностью процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которым принадлежит существенная роль в патогенезе многих заболеваний респираторной системы. При хроническом бронхите, БА, нагноительных заболеваниях легких обнаружена тесная положительная корреляционная связь между повышением уровня ингибитора трипсина и содержанием в крови продуктов ПОЛ [9]

Активность эластазоподобных протеиназ в плазме крови больных ХОБЛ легкой, средней и тяжелой степени возрастает более, чем в 2 раза [4], а содержание α₂-МГ повышается в 1,9; 1,2 и 1,4 раза, соответственно [12]. Дефицит α₁-ПИ наблюдается также и при атопической БА, в патогенезе которой существенное значение имеет неспецифическая воспалительная реакция. Снижение активности α₁-ПИ в плазме крови при БА происходит на фоне повышения активно-



сти эластазоподобных протеиназ, а активность α_2 -МГ при этом существенно не изменяется. В связи с этим выделяют два варианта реагирования ингибиторов протеиназ плазмы крови и тканей: адаптивный, характерный для ХОБЛ и дефицитный – для БА. Таким образом, дальнейшее изучение особенностей антипротеазной активности сыворотки крови при ХОБЛ и БА представляется одной из актуальных задач пульмонологии. Очевидно, именно эти особенности лежат в основе прогрессирования легочного фиброза с необратимым нарушением респираторной функции при ХОБЛ и обратимости обструкции на ранних фазах развития БА.

С точки зрения изучения сывороточной протеолитической активности интерес представляют представители α -глобулинов, содержащие 95% всех антипротеаз. Так, фракция α_1 -глобулинов содержит α_1 -антитрипсин, а фракция α_2 -глобулинов – высокомолекулярный протеазный ингибитор 2-макроглобулин (α_2 -МГ), который составляет более половины от всех α_2 -глобулинов. Молекулярная масса α_2 -МГ равна 720 кДа, концентрация в плазме крови – 1,5-3 г/л. Он, одновременно с ингибированием активности протеиназ всех классов, также способен связывать инсулин. Продолжительность активности α_2 -МГ не велика и составляет около 5 мин. α_2 -МГ – универсальный «чистильщик» крови, комплексы « α_2 -макроглобулин-фермент» способны сорбировать на себе активную Э, иммунные пептиды, например, интерлейкины, факторы роста, фактор некроза опухолей, и выводить их из кровотока. Эта фракция в значительно меньшей степени включает регуляторные белки, факторы свертывания крови, компоненты системы комплемента, транспортные белки.

В то же время фракция β -глобулинов содержит трансферрин (главный плазменный белок – переносчик железа), гемопексин (обеспечивающий связывание гемма/метгема и предотвращающий выведение его почками и потерю железа), компоненты комплемента, бета-липопротеины (принимаящие участие в транспорте холестерина и фосфолипидов), а также – часть иммуноглобулинов. Во фракции γ -глобулинов содержатся в основном антитела – белки, синтезируемые в лимфоидной ткани и в клетках РЭС, а также некоторые компоненты системы комплемента [13, 15].

Имеются работы, посвященные изучению содержания отдельных сывороточных белков: α_2 – МГ, α_1 -антитрипсин, металлопротеиназы и др. [2, 3, 12]. Значительную их часть можно количественно определить современными иммуноферментными, иммунохемилюминесцентными и иммуно-турбидиметрическими методами. Однако при высокой степени информативности и доказательности таких исследований они, как правило, малодоступны для широкого практического использования из-за относительной дороговизны. Себестоимость одного количественного определения содержания апопротеинов, антитрипсина или иммуноглобулинов составляет от 2 до 8 долларов США. При этом более доступный электрофоретический метод позволяет оперативно оценить общую картину белкового спектра и получить значимую диагностическую информацию [6].

В современных условиях важно, чтобы диагностические лабораторные исследования были легко воспроизводимы в практической деятельности широкой сети медицинских организаций, экономически доступны и достаточно информативны. Этим требованиям соответствует электрофоретический тест на белковые фракции сыворотки крови, входящий в перечень обязательных исследований при ХОБЛ в соответствии с действующими стандартами оказания медицинской помощи.

Цель исследования. Провести оценку диагностической и прогностической значимости фракции α_2 -глобулинов у больных с обострением ХОБЛ и атопической бронхиальной астмой.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 135 пациентов с ХОБЛ (муж. – 70 чел., жен. – 45 чел., средний возраст – 63,7±9,4 лет) и 45 пациентов с обострением бронхиальной астмы (муж. – 14 чел., жен. – 31 чел., средний возраст – 61,3±7,6 лет), госпитализированных в пульмонологический стационар в связи с обострением. Заболевания у всех пациентов находились в клинически развернутой фазе, средняя продолжительность болезни при ХОБЛ составляла 34,2±12,9 года (средняя частота обострений – 2,2±0,8 года), при БА – 17,8±3,3 года (средняя частота обострений – 1,4±0,6 года).

У половины пациентов с ХОБЛ (69 чел., 51,1%) определялась III стадия заболевания, у трети (42 чел., 31,1%) – II, на долю I и IV стадий пришлось по 8,9% (12 чел.) соответственно. У подавляющего большинства пациентов с БА (34 чел., 75,5%) страдание имело форму средней тяжести, у четверти (11 чел., 24,5%) – тяжелую. Пациенты с ХОБЛ курили чаще, чем пациенты с БА, индекс курения составил 34,8±12,9 и 23,9±7,3 пачек/лет соответственно. Пациенты были информированы об исследовании и дали письменное согласие на участие в нем.

Критериями исключения пациентов в исследование были возраст старше 30 лет; диагноз ХОБЛ и БА в фазе обострения, установленный в соответствии с действующими в РФ критериями, стандартами и порядками оказания медицинской помощи [7, 8, 16]. Диагностика фазы



обострения ХОБЛ основывалась на критериях Anthonisen (усиление диспноэ, гиперпродукция и увеличение степени гнойности мокроты) [16]. Оценка диспноэ проводилась по русскоязычной версии шкалы диспноэ Borg [17]. Общая оценка тяжести заболевания проводилась с помощью шкалы АРАСН II [14]. У пациентов с ХОБЛ на фоне обострения наблюдалась дыхательная недостаточность, выражавшаяся в виде одышки, степень которой в среднем по группе составила $6,8 \pm 1,8$ баллов. Степень выраженности дыхательной недостаточности у пациентов с БА была несколько меньшей – $5,1 \pm 1,2$ баллов.

Критериями исключения стали другие острые и хронические заболевания легких, в том числе – онкологические; хронический алкоголизм, наркомания, токсикомания, психические заболевания, беременность, заболевания крови, хроническая сердечная, почечная и печеночная недостаточность, обострения хронических воспалительных заболеваний иной локализации, осложнения ИБС и гипертонической болезни в анамнезе, сахарный диабет.

Кровь для исследования белковых фракций забирали из локтевой вены утром натощак на второй день пребывания пациентов на койке. Белковые фракции сыворотки крови определяли методом электрофореза на ацетатцеллюлозе с последующим фотометрированием на устройстве для электрофореза сыворотки крови УЭР-01-«Астра» [11].

В качестве контроля использовались показатели сыворотки крови 25 студентов обоего пола Липецкого государственного технического университета, средний возраст которых составил $19,3 \pm 1,1$ лет, не имеющих в анамнезе каких-либо хронических заболеваний и давших письменное согласие на участие в исследовании. Результаты исследования в группе пациентов с ХОБЛ и БА кроме сравнения с показателями в контрольной группе сопоставлялись с условными нормами (физиологическими показателями), принятыми в лаборатории ГУЗ Липецкая городская больница №3 «Свободный сокол».

Полученные материалы обрабатывались с помощью методов вариационной статистики при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows, Release 6.0 StatSoft, Inc. Определялись средние значения (M) и стандартные отклонения ($\pm\sigma$). Доверительный интервал >95% принимался как статистически значимый. Различия считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Уровень общего белка, содержание альбуминов, $\alpha 1$ -глобулинов, у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой от физиологических и контрольных величин достоверно не отличались (таблица).

Таблица

Содержание общего белка, белковых фракций и коэффициент отношения альбуминов к глобулинам у пациентов с обострением ХОБЛ и атопической бронхиальной астмы

Показатели	Контроль	Физиологические показатели	Группы больных				
			БА n=45	ХОБЛ I n=12	ХОБЛ II n=42	ХОБЛ III n=69	ХОБЛ IV n=12
Общий белок, г/л	$79,3 \pm 8,1$	66,0-87,0	$77,4 \pm 7,3$	$71,3 \pm 7,9$	$73,5 \pm 6,8$	$69,8 \pm 6,2$	$72,6 \pm 8,3$
Альбумины/глобулины	$1,14 \pm 0,09$	1,20-2,00	$1,3 \pm 0,21$	$1,04 \pm 0,09^{**}$	$1,07 \pm 0,17$	$1,08 \pm 0,23$	$1,21 \pm 0,27$
Альбумины, %	$58,2 \pm 4,3$	46,9-61,4	$56,5 \pm 6,1$	$51,0 \pm 4,3$	$51,7 \pm 4,8$	$51,9 \pm 5,3$	$54,7 \pm 5,2$
$\alpha 1$ -глобулины, %	$3,9 \pm 0,5$	2,2-4,2	$3,8 \pm 0,6$	$3,7 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,8$	$4,3 \pm 0,5$	$4,5 \pm 0,9$
$\alpha 2$ -глобулины, %	$9,6 \pm 1,4$	7,9-10,9	$10,4 \pm 1,1$	$13,7 \pm 2,0^{***}$	$13,2 \pm 1,6^{***}$	$11,9 \pm 1,9^{***}$	$12,1 \pm 2,1^{***}$
β -глобулины, %	$11,9 \pm 1,4$	10,2-18,3	$11,4 \pm 1,7$	$12,9 \pm 2,3$	$13,5 \pm 1,8$	$15,1 \pm 2,1^{**}$	$15,0 \pm 1,9^{**}$
γ -глобулины %	$21,4 \pm 2,0$	17,6-25,4	$17,9 \pm 2,8^{***}$	$18,7 \pm 1,8^{***}$	$17,6 \pm 1,2^{***}$	$16,8 \pm 3,0^{***}$	$13,7 \pm 3,9^{***}$

* – достоверные различия с контрольной группой ($p < 0,05$);

** – достоверные различия с контрольной группой ($p < 0,01$);

*** – достоверные различия с контрольной группой ($p < 0,001$)

Между тем у пациентов с обострением ХОБЛ наблюдалось достоверное повышение содержания фракции $\alpha 2$ -глобулинов, в то время когда у пациентов БА оно хотя и наблюдалось, но было не достоверным (рисунок).

Так, показатели фракции $\alpha 2$ -глобулинов достоверно превышали контрольные величины на 42,7%, 37,5%, 24,0% и 26,1% при ХОБЛ I, II, III и IV стадии соответственно ($p < 0,001$). Выявленная тенденция к снижению активности компонентов $\alpha 2$ -фракции от высокой на ранних этапах заболевания к более низкой при ХОБЛ IV, заметно коррелировала с клинической выраженностью фиброзных изменений в легких. Можно полагать, что прогрессирование пневмо-



фиброза, ремоделирование бронхов и кровеносных сосудов по мере эволюции ХОБЛ связано со снижением антипротеазной активности α_2 -фракции глобулинов и активацией протеаз.

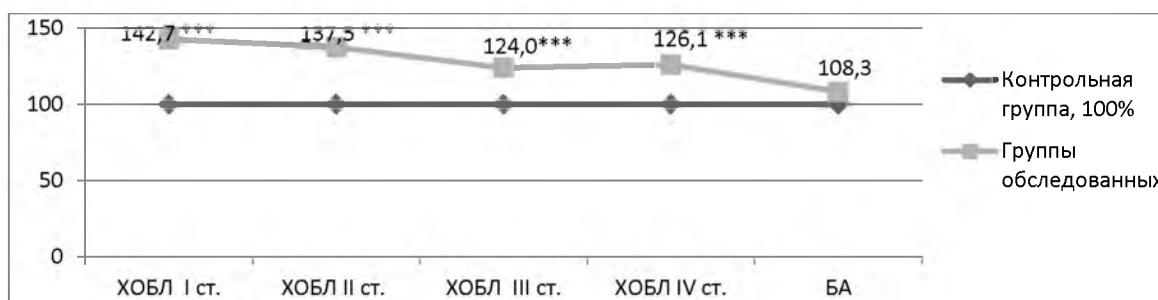


Рис. Распределение обследованных пациентов по нозологическим группам, стадиям ХОБЛ и степени изменения уровней фракции α_2 -глобулинов в сыворотке крови относительно контрольной группы, %

Кроме того, абсолютное увеличение содержания α_2 -глобулинов отразилось на коэффициенте соотношении альбуминов к глобулинам в сторону более (на 8%, $p < 0,001$) или менее достоверного его понижения при ХОБЛ I и II стадий соответственно. Обнаруженное увеличение уровня β -глобулинов на поздних стадиях ХОБЛ носило относительный характер и не выходило за пределы физиологических значений.

С учетом того, что большая доля фракции α_2 -глобулинов представлена антипротеазами, становится очевидной проекция конфликта в системе «протеазы-антипротеазы» на профиль сывороточных белковых фракций у пациентов с обострением ХОБЛ. Можно полагать, что ведущая роль в абнормальной активности антипротеаз принадлежит α_2 -МГ, что согласуется с данными Санжаровской М.С. с соавт. (2006) [12] о зависимости степени увеличения уровня α_2 -МГ от стадии ХОБЛ и отсутствии таковой при БА.

Резюмируя полученные результаты, можно полагать, что в период обострения ХОБЛ, особенно на ранних стадиях заболевания, степень напряженности антипротеазной активности в сыворотке крови адекватна избытку протеаз. Благодаря этому обеспечивается торможение процессов избыточного воспалительного ответа, а также – развития пневмофиброза и эмфиземы легких. По мере эволюции ХОБЛ развивается декомпенсация механизмов антипротеазной защиты с усилением активности протеазных ферментов, запускающих каскад реакций, связанных с развитием осложнений заболевания (легочного фиброза, эмфиземы, гипертензии в малом круге кровообращения и т.д.). При атопической БА низкий уровень α_2 -глобулинов можно рассматривать как признак того, что в условиях преимущественно атопического воспаления реакция антипротеазной системы регулируется другими механизмами. По-видимому, в условиях атопического воспаления истощение резервов антипротеазной системы развивается раньше, при ХОБЛ. При этом поздние стадии ХОБЛ и БА у пациентов пожилого возраста характеризуются во многом схожей степенью выраженности пневмофиброза, эмфиземы легких и дыхательной недостаточности ($6,8 \pm 1,8$ и $5,1 \pm 1,2$ баллов по шкале диспноэ Borg, соответственно). Нельзя исключить и другие факторы, угнетающие активность антипротеазной защиты у пациентов с поздними стадиями ХОБЛ (курение, иммунопатии, дисбаланс в других ферментативных системах (перекисного окисления липидов) и др.).

Полученные результаты позволяют рассматривать изучение содержания фракции α_2 -глобулинов как несложный в исполнении способ косвенной оценки антипротеазной активности сыворотки крови у пациентов с обострением ХОБЛ и БА. Повышенные показатели фракции α_2 -глобулинов можно расценивать как проявление способности системы ингибиторов противостоять активности протеаз, что является прогностически положительным маркером достаточного ответа на традиционную терапию в фазе обострения. Нормальные или низкие цифры фракции α_2 -глобулинов чаще наблюдаются на более поздних стадиях заболевания, а слабый ответ на повреждающее действие протеаз свидетельствует об активизации механизмов прогрессирования заболевания.

Выявленные особенности в содержании фракции α_2 -глобулинов могут быть использованы, в комплексе с другими признаками, для дифференциальной диагностики ХОБЛ и БА, стадии ХОБЛ, а также прогнозирования течения и развития осложнений этих заболеваний.

Дальнейшее изучение роли α_2 -глобулинов в антипротеазной защите позволит глубже изучить патогенез ХОБЛ и усовершенствовать подходы к ее лечению.



Литература

1. Аверьянов, А.В. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания [Текст] / А.В. Аверьянов, А.Э. Поливанова // Пульмонология. – № 5. – 2006 – С. 74-79.
2. Аверьянов, А.В. Дефицит α1-антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких [Текст] / А.В. Аверьянов, А.Э. Поливанова // Пульмонология. – 2007. – № 3. – С. 103-109.
3. Баймаканова, Г.Е., Авдеев С.Н. Диагностическая и прогностическая значимость N-отрезка мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) при обострении ХОБЛ [Текст] / Г.Е. Баймаканова, С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2011. – № 6. – С. 80-86.
4. Букреева, Е.Б. Активность эластазы и ее ингибиторов при разной этиологии обострения у больных хроническим обструктивным бронхитом [Текст] / Е.Б. Букреева, О.Е. Акбашева, Г.А. Суханова и др. // Бюлл. экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – № 1. – С. 55-58.
5. Букреева, Е.Б. Этиология инфекционного процесса и особенности воспаления при хронической обструктивной болезни легких [Текст] : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук : 14.00.43. / Е.Б. Букреева, Сибирский медицинский университет.- Томск, 2004.- 50 с., С. 3.
6. Гильманов, А.Ж. Электрофорез сывороточных белков: современные возможности анализа [Текст] / А.Ж. Гильманов, Р.М. Саяхова [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://med.com.ua/articles/64/1138.html> (дата обращения 23.12.2013).
7. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) [Текст] / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 80 с., С. 17.
8. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) [Текст] / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с., С. 20-24.
9. Журавлев, Ю.И. Влияние антиоксидантов на перекисное окисление липидов у больных хроническими неспецифическими заболеваниями и раком легкого [Текст] : автореф дис. канд. мед. наук: 14.00.05 / Ю.И. Журавлев, Астрахан. гос. мед. акад. – Астрахань, 1995.- 27 с.
10. Кароли, Н.А. Системное воспаление у больных ХОБЛ [Текст] / Н.А. Кароли, А.П. Реброва // Материалы 16-го Национального Конгресса по болезням органов дыхания. СПб., 2006. – С. 222.
11. Колб, В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камашников. – Мн.: Беларусь, 1982. – 366 с., С. 43-45.
12. Санжаровская, М.С. Протеазы и их ингибиторы в индуцированной мокроте при хронической обструктивной болезни легких и в группе высокого риска [Текст] / М.С. Санжаровская, Н.В. Варьянская, Н.С. Ямкина и др. // Сб. трудов ТОКБ, выпуск XIII. Томск : изд-во ТПУ, 2006. – С. 113-117.
13. Сергеева, Н.А. / Электрофорез в современном диагностическом процессе [Текст] / Н.А. Сергеева // Клин. лаб. диагн. – 1999. – № 2. – С. 25-32.
14. Хроническая обструктивная болезнь легких: Монография [Текст] / Под. Ред. Чучалина А.Г. (Серия монографий Российского респираторного общества). – М.: Изд-во «Атмосфера», 2011. – 568 с., С.13-27.
15. Электрофорез в клинической лаборатории [Текст] / О. П. Шевченко, В. В. Долгов, Г. А. Олефиренко. – М. : Реафарм. 2 : Белки крови, ликвора, мочи. – 2008. – 158 с., 157-158.
16. Anthonisen, N.R. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / N.R. Anthonisen, J. Manfreda, C.P. Warren et al. // Annals of Internal Medicine. – 1987. – № 106 (2). – P. 196-204.
17. Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion [Text] / G.A. Borg Medicine and Science in Sports and Exercise. – 1982. – № 14. – P. 377-381.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE STUDY α₂-GLOBULIN DURING EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ATOPIC ASTHMA

Yu.R. AGAPOVA^{1,2}
A.V. GULIN³
Y.I. ZHURAVLEV⁴

¹⁾ *Lipetsk State Technical University*

²⁾ *Municipal Hospital № 3, Lipetsk*

³⁾ *Lipetsk State Pedagogical University*

⁴⁾ *Belgorod State Research University*

e-mail: yuly_a@mail.ru.

Content of α₂-globulin fraction was studied in elderly patients with COPD and atopic asthma exacerbation. High level of α₂-globulin was observed in the early stages of COPD with a downward trend as the disease progresses. In COPD III-IV stages in conjunction with hyper-α₂-globulinemia also observed a significant increase in β- fraction and reduced γ-globulin fraction. In patients with atopic asthma found no such relationship.

Since the α₂-globulin fraction comprises a high protease inhibitor α₂-macroglobulin, discussed the possibility of using the results of the study α₂-globulin level for indirect estimation of activity of serum anti-proteases in COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, asthma, α₂-globulins, protease inhibitors.