

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПРОТЕИНАЗНО-ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

С. А. БАГЛУШКИН

(Иркутский государственный медицинский университет — ректор акад. МТА и АН ВШ проф. А. А. Майборода, кафедра госпитальной терапии — зав. проф. Т. П. Сизых)

Резюме. Представлены данные комплексного исследования показателей протеиназно-ингибиторной системы крови у больных с бронхиальной астмой. Полученные результаты показали отчетливое различие патохимических нарушений, сопутствующих разным формам бронхиальной астмы. При эндогенной бронхиальной астме изменения носят более глубокий характер, являясь производными первичного инфекционно-воспалительного процесса. Напротив, при экзогенной бронхиальной астме на первый план выступает первичная недостаточность антипротеолитической системы, возможно врожденного генеза. Выявленные нами, у больных бронхиальной астмой, выраженные патохимические нарушения позволяют сделать вывод о том, что дисбаланс протеиназно-ингибиторной системы участвует в патогенезе бронхиальной астмы, определяя, наряду с другими факторами, тяжесть клинических проявлений заболевания.

Бронхиальная астма представляет собой одну из важнейших медико-социальных проблем в связи с высокой распространенностью, ростом заболеваемости, инвалидизации и смертности, большим экономическим ущербом, наносимым обществу (5, 6, 9). Существующие методы диагностики и лечения бронхиальной астмы, а также меры ее профилактики все еще далеки от совершенства и не всегда оказываются эффективными. Связано это, по видимому, с недостаточной изученностью всех звеньев в механизме возникновения и развития разных форм бронхиальной астмы. Недостаточная эффективность терапии делает актуальным поиск новых принципов диагностики и лечения.

Большой интерес в этом плане представляет возможное участие в патогенезе бронхиальной астмы изменения баланса протеиназно-ингибиторной системы крови (1, 7, 14). Интерес к этой теме возрос в связи с появлением работ по изучению динамики этих процессов при развитии воспалительной, деструктивной и обструктивной патологии бронхолегочного аппарата (2, 3, 8, 15). Дисбаланс протеиназно-ингибиторной системы может значительно активизировать процессы протеолиза, усиливать воспаление. Учитывая литературные данные (12, 4, 10, 11, 12, 13) о большем проценте лиц с дефицитными и частично дефицитными фенотипами альфа-1-протеиназного ингибитора (α -1-ПИ). Среди больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких в сравнении со здоровыми возникает необходимость динамического исследования показателей протеиназно-инги-

биторной системы также среди больных бронхиальной астмой. Работ, посвященных комплексным исследованиям этих систем у больных бронхиальной астмой, в доступной нам литературе не встретилось.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Были обследованы в динамике заболевания 114 больных с разными формами бронхиальной астмы. В соответствии с классификацией бронхиальной астмы А. Д. Адо и П. К. Булатова (1967) и классификацией Международного консенсуса по диагностике и лечению астмы (1992) больные были разделены на две группы.

Первая группа — АБА (экзогенная астма) состояла из 54 человек, средний возраст — 32,1±1,5 лет. В дальнейшем больные АБА были разделены на 2 подгруппы в зависимости от тяжести заболевания: АБА1 — больные с легким течением заболевания — 31 человек (54,4%), АБА2 — со средней степенью тяжести — 23 человека (42,6%). Тяжелое течение заболевания среди больных АБА встречается очень редко, поэтому создать такую подгруппу не представилось возможным.

Вторая группа — ИАБА (эндогенная астма) состояла из 60 человек, средний возраст 40,5±1,8 лет. Больные ИАБА в свою очередь были разделены на 3 подгруппы: ИАБА1 — с легким течением заболевания — 6 человек (10%), ИАБА2 — со средней степенью тяжести — 33 человека (55%), ИАБА3 — с тяжелым течением болезни — 21 человек (35%).

Среди обследованных больных 32 страдали другими аллергическими заболеваниями: аллергическим риноконъюнктивитом — 19, крапивницей и отеком Квинке — 10, нейродермитом — 3. Таким образом, в качестве основного сопутствующего заболевания, из числа аллергозов, мы наблюдали риноконъюнктивит, на долю которого приходилось 62% от общего количества сопутствующих аллергических заболеваний.

Контрольную группу составили 29 здоровых лиц, средний возраст 32,5±1,3 лет, у которых, на момент исследования анамнестически, физикально и с помощью лабораторных методов не было выявлено заболеваний.

Всем исследуемым больным было проведено комплексное исследование, включающее в себя:

1. Традиционное клинко-лабораторное обследование больных: осмотр, общий и биохимический анализ крови, анализ мочи, исследование мокроты, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, спирография, пневмотахометрия.

2. Аллергологическое обследование: анамнез, ска-

рификационные и внутрикожные тесты с бытовыми, эпидермальными и растительными аллергенами, провокационные тесты, включая эндоназальные и ингаляционные, которые проводились согласно рекомендации НИИЛ АМН (А. Д. Адо, 1978).

3. Специальные методы исследования ПИС:

а) Определение протеолитической активности сыворотки крови (БАЭЭ-эстеразная активность) по методике В. Ф. Нартиковой, Т. С. Пасхиной (1977).

б) определение активности а-1-ПИ по методу В. Ф. Нартиковой, Т. С. Пасхиной (1977) в модификации Г. О. Каминской (1985).

в) Определение концентрации альфа-2-макроглобулина (а-2-МГ) по методу К. Н. Веремеенко, Л. И. Волохонской (1969).

Расчеты производных параметров и математико-статистическая обработка проводились с помощью персонального компьютера класса IBM PC/AT. Достоверность различий одноименных показателей вычисляли по формулам параметрической вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе больных АБА, в фазу обострения заболевания, нами установлено достоверное, по отношению к контролю, повышение БАЭЭ-эстеразной активности сыворотки крови — $0,378 \pm 0,001$ ИЕ/мл ($p < 0,001$). В фазу ремиссии, перед выпиской, этот показатель, существенно снижаясь ($p < 0,01$), приходил к норме — $0,317 \pm 0,001$ ($p > 0,1$ по отношению к контролю). При анализе полученных данных, в зависимости от степени тяжести заболевания, картина изменений протеолитической активности сыворотки крови получилась несколько иной. Если в подгруппе АБА1 активность протеолиза, снижаясь, приходила к норме, то в подгруппе АБА2 она была достоверно высокой не только во время обострения ($p < 0,001$), но и в ремиссию ($p < 0,001$). Более того, уровень БАЭЭ-эстеразной активности сыворотки крови в подгруппе АБА2 существенно превышал таковой в подгруппе АБА1 ($p < 0,001$), табл. 1.

В группе ИАБА в фазу обострения заболевания нами установлено гораздо более значительное, почти двукратное, повышение БАЭЭ-эстеразной активности сыворотки крови — $0,575 \pm 0,001$ ИЕ/мл ($p < 0,001$). В фазу ремиссии этот показатель достоверно снижался ($p < 0,001$), но не нормализовывался ($p < 0,001$). Здесь нами установлен значительно более высокий уровень активности протеолиза не только при среднетяжелом (ИАБА2) и тяжелом (ИАБА3) течении болезни, но и при легком (ИАБА1). При этом, значимое повышение БАЭЭ-эстеразной активности сыворотки крови было зафиксировано как при обострении ($p < 0,001$), так и в ремиссии ($p < 0,001$), уже в подгруппе ИАБА1. Чего не установлено у больных АБА1. БАЭЭ-эстеразная активность в фазу обострения в подгруппах ИАБА2 и ИАБА3 была еще более высокой и статистически достоверно превышала цифры не только контроля, но и подобных подгрупп среди больных АБА. В фазу ремиссии у больных ИАБА происходит достоверное снижение протеолиза ($p < 0,001$). Но это снижение не приводит к нормализации БАЭЭ-эстеразной активности сыворотки даже в подгруппе ИАБА1, табл. 1.

Таблица 1.

Протеолитическая активность (БАЭЭ-эстеразная) сыворотки крови у больных БА в зависимости от тяжести течения и фазы заболевания (ИЕ/мл).

Группы и подгруппы	n	Показатели		
			p*	p**
Контроль	29	$0,302 \pm 0,002$	—	$p < 0,001$
АБА1 обостр.	31	$0,356 \pm 0,002$	$p < 0,01$	$p < 0,001$
АБА1 ремис.	31	$0,292 \pm 0,002$	$p > 0,1$	$p < 0,001$
АБА2 обостр.	23	$0,409 \pm 0,004$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
АБА2 ремис.	23	$0,350 \pm 0,003$	$p < 0,01$	$p < 0,001$
ИАБА1 обостр.	6	$0,443 \pm 0,033$	$p < 0,001$	$p > 0,05$
ИАБА1 ремис.	6	$0,348 \pm 0,026$	$p < 0,001$	$p > 0,01$
ИАБА2 обостр.	33	$0,555 \pm 0,003$	$p < 0,001$	—
ИАБА2 ремис.	33	$0,376 \pm 0,002$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ИАБА3 обостр.	21	$0,639 \pm 0,007$	$p < 0,001$	$p < 0,01$
ИАБА3 ремис.	21	$0,447 \pm 0,005$	$p < 0,001$	$p > 0,01$

Примечание: p* — достоверность различия по сравнению с контролем; p** — достоверность различия между сравниваемыми группами.

Таким образом, мы получили данные, свидетельствующие о значительной активации процессов протеолиза в сыворотке крови среди больных бронхиальной астмой. При этом БАЭЭ-эстеразная активность среди больных ИАБА значительно превышает таковую у больных АБА.

Рост протеолитической активности сыворотки крови сопровождался существенными изменениями со стороны ингибиторного звена протеиназно-ингибиторной системы. При этом показатели ингибиторного звена этой системы крови у больных с разными формами бронхиальной астмы кардинально отличались друг от друга. В группе АБА существенно снижалась активность а-1-ПИ — $1,078 \pm 0,003$ мг/мл ($p < 0,05$) и более чем в 1,5 раза, повышалась концентрация ингибитора а-2-МГ — $4,348 \pm 0,011$ г/л ($p < 0,001$). У больных ИАБА, наоборот, происходило повышение активности а-1-ПИ — $2,154 \pm 0,005$ мг/мл ($p < 0,001$) при незначительных изменениях ингибитора а-2-МГ — $2,550 \pm 0,006$ г/л ($p > 0,1$).

Таблица 2.

Активность ингибитора а-1-ПИ (мг/мл) и концентрация а-2-МГ (г/л) у больных БА в зависимости от тяжести и фазы заболевания.

Группы и подгруппы	n	а-1-ПИ	а-2-МГ
Контроль	29	$1,302 \pm 0,009$	$2,582 \pm 0,017$
АБА1 обостр.	31	$1,135 \pm 0,007$	$4,022 \pm 0,025^*$
АБА1 ремис.	31	$1,203 \pm 0,007$	$3,465 \pm 0,021^*$
АБА2 обостр.	23	$1,003 \pm 0,010^*$	$4,788 \pm 0,045^*$
АБА2 ремис.	23	$1,017 \pm 0,010^*$	$3,920 \pm 0,037^*$
ИАБА1 обостр.	6	$1,718 \pm 0,127^*$	$2,515 \pm 0,185$
ИАБА1 ремис.	6	$1,383 \pm 0,102$	$2,355 \pm 0,174$
ИАБА2 обостр.	33	$2,379 \pm 0,013^*$	$2,701 \pm 0,015$
ИАБА2 ремис.	33	$1,708 \pm 0,009^*$	$2,165 \pm 0,012^*$
ИАБА3 обостр.	21	$1,923 \pm 0,021^*$	$2,322 \pm 0,025^*$
ИАБА3 ремис.	21	$1,589 \pm 0,017^*$	$1,854 \pm 0,020^*$

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,001$).

В подгруппе АБА1 мы отметили только тенденции к снижению а-1-ПИ ($p > 0,1$). Концентрация ингибитора а-2-МГ изменялась сильнее, повышаясь при поступлении ($p < 0,001$), не нормализуясь при выписке ($p < 0,001$). У больных АБА2, в фазу обострения, подобные разнонаправленные изменения активности а-1-ПИ и а-2-МГ были выражены более значительно, нежели в подгруппе АБА1. Активность а-1-ПИ достоверно снижалась ($p < 0,001$), при еще большем возрастании концентрации ингибитора а-2-МГ ($p < 0,001$). В ремиссию активность а-1-ПИ не восстанавливалась ($p > 0,1$ в сравнении с фазой обострения), оставаясь существенно ниже цифр контрольной группы ($p < 0,001$). Концентрация а-2-МГ достоверно снижалась ($p < 0,001$), но оставалась еще очень высокой по отношению к контролю ($p < 0,001$), табл. 2.

Снижение активности а-1-ПИ в группе АБА, вероятно, свидетельствует об уже имеющемся относительном дефиците этого ингибитора и, следовательно, о быстром расходовании его на нейтрализацию активированного протеолиза. В этих условиях резкое повышение концентрации ингибитора а-2-МГ может являться защитной компенсаторной реакцией, не позволяющей развиться глубокому дисбалансу протеиназно-ингибиторной системы.

Сохранение дисбаланса протеиназно-ингибиторной системы крови в группе АБА2 в фазу ремиссии, выражающееся высоким уровнем протеолиза ($p < 0,01$) и достоверно низкими цифрами а-1-ПИ ($p < 0,001$), вероятно, может свидетельствовать о незавершенном обострении, а возможно обусловлено остающейся гипоксией. Ранее, при комплексном исследовании газового состава и кислотно-щелочного состояния артериальной и венозной крови (Т. П. Сизых, 1972), было установлено, что выраженное нарушение газового состава крови при среднетяжелом течении бронхиальной астмы проявляется не только при обострении, но и в межприступный период (артериальная и венозная гипоксемия, гипокания, циркуляторная гипоксия). Это подтверждается клиническими данными у исследуемых. Так, например, хотя у больных АБА2 на протяжении последних двух недель к моменту выписки не было приступов удушья и в легких не выслушивались сухие хрипы, у них все же сохранялись признаки эмфиземы легких (рентгенологически) и стойкой гипертензии малого круга кровообращения (акцент 2-го тона на легочной артерии).

В группе ИАБА, в отличие от АБА, показатели ингибиторного звена протеиназно-ингибиторной системы крови, как мы уже упоминали, имели совершенно другой характер. Здесь во время обострения на фоне резкого усиления протеолиза мы получили существенное (в 1,6 раза) увеличение активности а-1-ПИ ($p < 0,001$), при тенденции к снижению концентрации ингибитора а-2-МГ ($p > 0,1$). В ремиссию происходило снижение активности а-1-ПИ ($p < 0,001$), не нормализующееся при выписке ($p < 0,001$). Дефицит ингибитора а-2-МГ проявлялся в ремиссию больше, становясь достоверно ниже, чем в контроле ($p < 0,001$).

При детализации полученных данных мы выявили, достоверное повышение активности а-1-ПИ во время обострения уже в подгруппе ИАБА1 ($p < 0,001$). В подгруппах ИАБА2 и ИАБА3 отмечался еще больший рост активности этого ингибитора. Как видно из табл. 2, в группе ИАБА1 концентрация ингибитора а-2-МГ почти не отличается от контрольной ни во время обострения, ни в фазу ремиссии. Зато при тяжелом течении ИАБА в фазу обострения и особенно в ремиссию падение концентрации ингибитора а-2-МГ наибольшее ($p < 0,01$; $p < 0,001$). Это может служить плохим прогностическим признаком. Снижение концентрации ингибитора а-2-МГ, скорее всего, объясняется нару-

шением его синтеза клетками моноцитарно-макрофагального ряда в результате изменения их функционального состояния под влиянием длительного и тяжелого воспалительного процесса, который всегда сопровождается выраженными гипоксией, ацидозом, интоксикацией. Повышение активности главного сывороточного ингибитора в группе ИАБА свидетельствует, вероятно, о значительном компенсаторном напряжении защитных субклеточных систем организма, к которым относится и ингибиторное звено протеиназно-ингибиторной системы. А зафиксированная нами тенденция к снижению а-1-ПИ у тяжелых больных (ИАБА3) может быть проявлением развивающейся декомпенсации ингибиторного звена протеиназно-ингибиторной системы.

Таким образом, на фоне резкого снижения активности а-1-ПИ антипротеолитический потенциал сывотки крови у больных АБА поддерживается, по видимому, ингибитором а-2-МГ. Его концентрация повышается при этом более чем в 1,6 раза. Среди больных ИАБА, наоборот, только повышение активности а-1-ПИ позволяет уменьшить дисбаланс протеиназно-ингибиторной системы на фоне уменьшения концентрации ингибитора а-2-МГ.

Выявленные нами у больных бронхиальной астмой выраженные патохимические нарушения позволяют высказать, что: дисбаланс протеиназно-ингибиторной системы крови участвует в патогенезе бронхиальной астмы, определяя, наряду с прочими факторами, тяжесть клинических проявлений заболевания. Изменения протеиназно-ингибиторной системы зависят от формы бронхиальной астмы при этом активация протеолиза вызывает разнонаправленные изменения ингибитора сывотки крови:

— АБА в фазу обострения, характеризуется снижением активности а-1-ПИ и повышением концентрации ингибитора а-2-МГ на фоне умеренного повышения протеолитической активности сывотки крови. Вне приступного периода и после курса лечения происходит нормализация показателей протеиназно-ингибиторной системы.

— ИАБА в фазу обострения, характеризуется резким усилением протеолитической активности сывотки крови на фоне повышения активности а-1-ПИ и снижения концентрации ингибитора а-2-МГ. В фазу ремиссии не происходит нормализации показателей протеиназно-ингибиторной системы.

Полученные данные позволяют рекомендовать использование в клинической практике исследования протеиназно-ингибиторной системы для уточнения прогноза заболевания, а также патогенетически обоснованно включать в комплексную терапию обострений воспалительного процесса ингибиторы протеаз (трисилол, контрикал, Е-аминокапроновую кислоту), избежать необоснованного и даже опасного у данной категории больных назначения протеолитических ферментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величковская Е. В. Диагностическое значение исследований хемилюминесценции моноцитов при atopической бронхиальной астме: Автореф. дис.... канд. мед. наук. - М., 1986.
2. Гембицкая Т. Е., Монахов Н. К., Игнатъев В. А., Алейникова Т. Д., Шавловский М. М. Этиологическое значение наследственного дефицита а-1-ингибитора протеаз в формировании заболеваний органов дыхания // Тер. арх. - 1989. - №3. - С. 88-90.
3. Дидковский Н. А., Лебедев Ю. А. Наследственный дефицит а-1-антитрипсина и хронические неспецифические заболевания легких // Тер. арх. - 1974. - №11. - С.