

УДК 616.24 – 007.63

**РОЛЬ ПРОТЕИНАЗНО-ИНГИБИТОРНОГО ДИСБАЛАНСА В ПАТОГЕНЕЗЕ
СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И АКТИВАЦИИ СОСУДИСТО-
ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

**И.Я. Цеймах¹, Ю.В. Кореновский¹, Г.И. Костюченко², А.П. Момот³,
Т.А. Корнилова⁴, И.П. Крамарь⁴, Я.Н. Шойхет¹**

¹ГБОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет" Минздрава России, Барнаул

²КГБУЗ "Краевая клиническая больница", Барнаул

³Алтайский филиал Гематологического научного центра РАМН, Барнаул

⁴КГБУЗ "Городская больница № 5", Барнаул

E-mail: irintsei@rambler.ru

**THE ROLE OF PROTEINASE INHIBITOR IMBALANCE IN PATHOGENESIS
OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND VASCULAR HEMOSTATIC REACTIONS
IN PATIENTS WITH EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY
DISEASE**

**I.Ya. Tseimakh¹, Yu.V. Korenovskij¹, G.I. Kostjuchenko², A.P. Momot³,
T.A. Kornilova⁴, I.P. Kramar⁴, Ya.N. Shoikhet¹**

¹Altay State Medical University, Barnaul

²Regional Clinical Hospital, Barnaul³Altai Branch of Hematological Research Centre, Barnaul⁴Municipal Hospital No. 5, Barnaul

В работе анализируются механизмы системного воспаления, активации гемостатических реакций у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В основную клиническую группу включены 74 пациента с признаками инфекционно-зависимого обострения ХОБЛ. Из них у 25 пациентов (подгруппа 1) в составе комплексного лечения применялась антиоксидантная терапия с использованием N-ацетилцистеина, у остальных 49 (подгруппа 2) – традиционная терапия. Контрольную группу составили 36 человек, никогда не куривших, не страдающих хроническими болезнями органов дыхания, а также ревматологическими и онкологическими заболеваниями. Протеиназно-ингибиторный дисбаланс оценивали иммуноферментными методами определения матриксных металлопротеиназ ММП-1 и ММП-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ ТИМП-1, пептида, активирующего нейтрофилы НАП-2. На фоне проводимой терапии исследовали также динамику содержания эндотелина-1 и D-димера. В качестве показателей активности системного воспаления использовали уровни C-реактивного белка и интерлейкина-6. У больных с обострением ХОБЛ в периферической крови выявлено повышение содержания матриксных металлопротеиназ. Уровень металлопротеиназы ММП-9 находился в обратной корреляционной взаимосвязи с показателем C-реактивного белка. При назначении антиоксидантной терапии, в отличие от группы с традиционным лечением, наблюдалось снижение показателя интерлейкина-6, повышение содержания матриксной металлопротеиназы-9, что ассоциировалось со снижением уровня D-димеров и уменьшением тромбогенного риска.

Ключевые слова: обострение ХОБЛ, показатели системного воспаления, матриксные металлопротеиназы, D-димеры.

The authors of the paper analyzed the mechanisms of systemic inflammation and activation of hemostatic reactions in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Main group included 74 patients with the signs of infection-induced COPD exacerbation. Main group was divided into two subgroups. Subgroup 1 consisted of 25 patients who received antioxidant therapy with N-acetylcysteine as a part of combination treatment; the rest 49 patients (subgroup 2) received traditional therapy. Control group included 36 individuals, all nonsmokers, who had never been diagnosed with chronic diseases of respiratory organs, neither with rheumatic and oncological diseases. The proteinase inhibitor imbalance was evaluated by immunoenzyme methods for detection of matrix metalloproteinases (MMPs), MMP-1 and MMP-9; tissue inhibitor of MMPs (TIMP-1); and neutrophil-activating peptide, NAP-2. The treatment-dependent changes in endothelin-1 and D-dimer levels were studied in both groups. Levels of C-reactive peptide and interleukin-6 were studied as indicators of systemic inflammation activity. The content of MMPs in peripheral blood was elevated in patients with COPD exacerbation. Data showed that MMP-9 level negatively correlated with C-reactive protein concentration. Unlike traditional treatment, antioxidant therapy led to decrease in interleukin-6 and increase in MMP-9 levels associated with attenuated D-dimer content and reduced thrombogenic risk.

Key words: COPD exacerbation, systemic inflammation indicators, matrix metalloproteinases, D-dimers.

Введение

ХОБЛ занимает 4–5-е место в мире среди причин смертности в возрастной группе старше 45 лет, оставаясь единственным заболеванием с все возрастающим уровнем смертности [4]. По прогнозу экспертов ВОЗ, к 2020 г. ХОБЛ войдет в первую тройку болезней, лидирующих по показателям смертности, обуславливая ежегодно около 4,7 млн смертей. Обострение ХОБЛ является основной причиной госпитализаций пациентов в стационар. Заболевание характеризуется прогрессированием воспалительных изменений в нижних отделах дыхательных путей и развитием системных проявлений [4, 6, 10]. До 80% этиологических факторов обострения составляют бактерии, вирусы и атипичные патогены. У значительной части пациентов наблюдается хроническая колонизация дыхательных путей бактериальными возбудителями. В связи с преобладающей ролью инфекционных факторов ключевым механизмом патогенеза воспаления в период обострения заболевания становятся нейтрофилы, осуществляющие свои функции во взаимодействии с системой мононуклеарных фагоцитов [4, 6]. Бактерицидные и элиминационные функции этих клеток опосредуются механизмами повышения их протеолитической активности, выработки в процессе кислород-зависимого фагоцитоза большого количества активных кислородных

радикалов и продуктов окисления. Протеиназно-ингибиторный дисбаланс и окислительный стресс, которые развиваются при воздействии бактериальных патогенов и курения, рассматриваются исследователями как основные механизмы и причины прогрессирования деструкции легочной ткани и развития эмфиземы [1, 4, 6, 10].

В настоящее время изучена роль ряда протеиназ в патогенезе воспалительных заболеваний легких, в частности семейства матриксных металлопротеиназ (ММП) – ММП-1, ММП-8, ММП-9 [1, 4]. Их активность регулируется тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (ТИМП). Считается, что ТИМП-1 и ТИМП-2 играют основную роль в регуляции деструкции легочной ткани и замедлении процессов сосудистого роста. В то же время значительной представляется роль несбалансированной продукции протеиназ и их эндогенных регуляторов не только в повреждении соединительнотканых элементов паренхимы легкого, но и в таких механизмах системного воспаления, как нарушение взаимодействия клеток и внеклеточного матрикса, облегчение миграции клеток из сосудов вследствие деструкции коллагена базальной мембраны, регуляция ангиогенеза с помощью индукции выработки эндотелиальных факторов роста (ЭФР), ремоделирование ткани, противоопухолевая защита [12, 14, 15]. Многие варианты генетического полимор-

физма ММП повышают риски развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая заболевания коронарных артерий, инсульты, атеросклероз крупных артерий. В экспериментальных исследованиях установлено, что ММП-2 и ММП-9 играют критическую роль в разрыве миокарда при инфаркте, а также в развитии аневризмы брюшного отдела аорты [14]. Недавно показано, что ММП-3 и ММП-9 могут оказывать защитное действие на атеросклеротические бляшки, ограничивая их рост и увеличивая их стабильность, в то время как ММП-12, напротив, способствует расширению площади поражения и дестабилизации процесса [14, 15]. Эти данные согласуются с результатами клинических исследований характера системных воспалительных проявлений ХОБЛ. В числе последних ведущая роль принадлежит развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе фатальных коронарных тромбозов и аритмий, и тяжести их проявлений [5, 7, 10].

Увеличение активности медиаторов системного воспаления сопряжено с активацией гемостатических реакций [2, 3]. К числу таких механизмов взаимодействия факторов воспаления и гемостаза относят: экспрессию тканевого фактора и активацию внешнего пути свертывания крови при повреждении эндотелия и тканевых структур в очагах воспаления под воздействием протеаз лейкоцитов; стимулирующие эффекты цитокинов – интерлейкинов-6 и 8 (ИЛ-6, ИЛ-8) – на пролиферацию и агрегационную функцию тромбоцитов; повышение образования матриксных металлопротеиназ при активации плазминогеном их предшественников.

Среди причин летальности больных ХОБЛ отмечается высокая частота тромбоэмболии легочной артерии

(ТЭЛА), достигающая 50% [11]. Причем прижизненная диагностика ТЭЛА у пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ осуществляется приблизительно в 30% случаев. Изучение патогенеза системного воспаления позволит лучше понять его механизмы и разработать новые подходы к профилактике и снижению тяжести коморбидных заболеваний, летальности больных с обострением ХОБЛ. Цель исследования: анализ нарушений протеиназно-ингибиторного баланса во взаимосвязи с механизмами системного воспаления и эндотелием опосредованной активации гемостатических реакций у больных с инфекционно-зависимым обострением ХОБЛ.

Материал и методы

В основную группу включено 74 больных с клиническими признаками инфекционно-зависимого обострения ХОБЛ, имевших 2 или 3 положительных критерия согласно классификации N.R. Anthonisen (1987) [10]. Средний возраст пациентов составил $59,60 \pm 1,18$ лет. Преобладали пациенты мужского пола (табл. 1).

Индекс массы тела (ИМТ) составлял $26,10 \pm 0,70$ кг/м², индекс курения (ИК) – $34,30 \pm 1,91$ пачка-лет. В изучаемой группе пациентов обращала на себя внимание широкая распространенность болезней сердечно-сосудистой системы. Кроме хронического легочного сердца, диагностированного у 39 (52,7%) пациентов, 55 (74,3%) больных страдали гипертонической болезнью, у 38 (51,4%) выявлены симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) согласно критериям Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению (2009), у 13 (17,6%) – ИБС, у 5 (6,8%) – желудочковые и

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных с инфекционно-зависимым обострением ХОБЛ

Характеристика больных	Все больные (n=74)		Подгруппы больных				p
			I (n=25)		II (n=49)		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Пол:							
Мужской	60	81,1	19	76,0	41	83,7	>0,1
Женский	14	18,9	6	24,0	8	16,3	>0,1
Статус курения:							
Некурящие	18	4,3	7	28,0	11	22,4	>0,1
Бывшие курильщики	17	23,0	5	20,0	12	24,5	>0,1
Курящие	39	52,7	13	52,0	26	53,1	>0,1
Тип ХОБЛ:							
Бронхитический	62	83,8	21	84,0	41	83,7	>0,1
Эмфизематозный	12	16,2	4	16,0	8	16,3	>0,1
Стадии ХОБЛ:							
I, легкая	2	2,7	0	0	2	4,1	>0,1
II, среднетяжелая	11	14,9	4	16,0	7	14,3	>0,1
III, тяжелая	41	55,4	15	60,0	26	53,1	>0,1
IV, крайне тяжелая	20	27,0	6	24,0	14	28,6	>0,1
Дыхательная недостаточность, в том числе, по степеням:							
I (SaO ₂ 90–94%)	108	76,6	17	68,0	90	77,6	>0,1
II (SaO ₂ 75–89%)	85	60,3	16	64,0	69	59,5	>0,1
III (SaO ₂ <75%)	21	15,0	1	4,0	19	16,4	<0,05
IV (SaO ₂ <75%)	2	1,4	0	0	2	1,7	>0,1

суправентрикулярные аритмии, у 2 (2,7%) – атеросклероз экстракраниальных и артерий нижних конечностей. Нарушения обмена веществ установлены у 35 человек (47,3%). Из них избыточным весом и ожирением страдали 32 чел. (43,2%), дефицитом массы тела – 3 чел. (4,1%), сахарным диабетом – 6 чел. (8,1%), нарушениями функции щитовидной железы – 4 чел. (5,4%).

Оценка степени дыхательной недостаточности (ДН) выполнялась с применением пульсоксиметрии и газоанализатора крови “ABL5” (Radiometer, Дания), что позволило дифференцировать больных по степени тяжести и типу дыхательной недостаточности в соответствии с Российскими рекомендациями (2007) [4]. Преобладали пациенты с I степенью и гипоксемическим типом ДН. У всех больных проводились динамическая оценка функции внешнего дыхания в тесте с бронходилататором при спирографии, микробиологическое исследование мокроты и бронхиальных смывов. У 51,4% больных выделены бактериальные возбудители, в т.ч. *S. Pneumonia* – у 10,8%, *Acinetobacter* – у 10,8%, *H. Influenza* – у 9,5%, *K. Pneumonia* – у 8,1%, *P. aeruginosa* – у 5,4%, *Enterobacter* – у 4,1%, *S. aureus* – у 2,7%.

Все пациенты получали антибактериальную терапию и бронходилататоры короткого действия или бронходилататор длительного действия – формотерол. В связи с неэффективностью использования дозированных ингаляторов глюкокортикоидов и бронходилататоров пациентам назначались системные глюкокортикоиды (преднизолон) в соответствии с рекомендациями GOLD (2010) [10].

В группу контроля вошли 36 человек: 26 мужчин (72,2%) и 10 (27,8%) женщин, не страдавших хроническими заболеваниями органов дыхания, а также ревматическими и онкологическими заболеваниями, никогда не куривших, их средний возраст составил $58,40 \pm 1,52$ лет.

С целью оценки влияния антиоксидантов на механизмы системного воспаления, ассоциированного с обострением ХОБЛ, больных основной группы разделили на 2 подгруппы. В подгруппе I 25 пациентов в составе комплексной терапии получали парентерально N-ацетилцистеин в дозе 600 мг/сут. в течение периода от 7 до 10 дней; остальные 49 человек (подгруппа II) – традиционное лечение обострения ХОБЛ. Обе подгруппы были сопоставимы по возрасту, полу, индексу курения и тяжести клинических проявлений ХОБЛ, однако частота выявления тяжелой гипоксемии во подгруппе II была на 12% выше. Критериями достижения фазы ремиссии считались общепринятые критерии клинического излечения и положительная динамика показателей функции внешнего дыхания [4, 10].

Содержание матриксных металлопротеиназ ММП-1 и ММП-9 в сыворотке крови, играющих важную роль в механизмах деструкции и репарации ткани, а также их эндогенного регулятора ТИМП-1, определялось методом иммуноферментного анализа с применением реагентов фирмы “RayBiotech”, Inc. (США). Для определения эластолитической активности нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови иммуноферментным методом (реагенты фирмы “RayBiotech”, Inc., США) оценивали со-

держание пептида, активирующего нейтрофилы НАП-2. Последний относится к семейству хемокинов. Его основная физиологическая роль заключается в стимуляции высвобождения нейтрофильной эластазы. Ряд других механизмов действия НАП-2 аналогичен интерлейкину-8 и связан с миграцией лейкоцитов в очаг воспаления. В экспериментальных исследованиях показано, что его экспрессия на человеческих моноцитах индуцируется при их активации бактериальным эндотоксином [3, 8]. Определялись показатели активности системного воспаления, ассоциированного с ХОБЛ, – С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) высокочувствительным тестом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы “Peninsula Laboratoris Inc.” (США). Концентрацию маркеров эндотелиальной дисфункции и тромботической готовности – эндотелина-1 (ЭТ-1) и D-димера измеряли иммуноферментным методом с использованием набора реагентов той же фирмы. Плазменное содержание D-димеров определяли методом иммуноферментного анализа реагентами фирмы “Axis-Shield PoC AS” (Норвегия).

Характер распределения изучаемых показателей оценивали критерием Шапиро–Уилка с использованием пакета компьютерных программ для статистического анализа Sigmaplot 11.0. Результаты тестирования показали нормальное распределение показателей матриксных металлопротеиназ, тканевого ингибитора ТИМП-1, хемокина НАП-2, близкое к нормальному – распределение показателей С-реактивного белка и интерлейкина-6, эндотелина-1. Данные представлены в виде среднего арифметического выборочной совокупности \bar{X} и стандартной ошибки среднего m . При нормальном распределении изучаемые параметры сравнивали с использованием t-критерия Стьюдента для связанных и несвязанных между собой выборок, а также метода линейного корреляционного анализа. Для оценки показателя D-димеров, не имевшего нормального распределения, для сравнения двух несвязанных групп применяли критерий Манна–Уитни, а при сравнении двух связанных выборок – критерий Вилкоксона. За критический уровень значимости результатов исследования принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность стационарного лечения в подгруппах I и II была примерно равной и составила соответственно $19,9 \pm 1,0$ и $19,2 \pm 0,9$ дней. На фоне проводимой терапии во всех случаях наблюдалось уменьшение выраженности клинических симптомов – кашля, степени гнойности и объема мокроты, одышки по шкале Borg [4], интоксикации, а также нормализация температуры. У ряда пациентов при достижении клинической ремиссии установлено возрастание емкостных и динамических показателей проходимости дыхательных путей при спирографии (ФЖЕЛ, ОФВ1). До лечения у больных с инфекционно-зависимым обострением ХОБЛ при анализе показателей протеиназно-ингибиторного баланса определено статистически значимое повышение содержания в периферической крови ММП-1 и ММП-9 в сравнении с контрольной группой (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей протеиназно-ингибиторного баланса у больных с инфекционно-зависимым обострением ХОБЛ на фоне противовоспалительной терапии

Показатели	Контрольная группа	Группа больных				p ₁
		до лечения		после лечения		
ММП-1 (пг/мл)	4,1±0,25	5,2±0,24	<0,01	4,9±0,22	<0,02	<0,001
ММП-9 (пг/мл)	56,2±4,13	69,3±3,36	<0,02	63,3±3,35	>0,1	<0,01
ТИМП-1 (пг/мл)	830,8±22,82	788,5±18,71	>0,1	825,0±17,15	>0,1	<0,01
НАП-2 (пг/мл)	84,9±2,02	69,7±1,72	<0,001	75,0±2,17	<0,01	<0,01

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между группой больных и группой контроля; p₁ – уровень статистической значимости различий в группе больных до и после лечения.

Таблица 3

Динамика показателей системного воспаления и сосудисто-гемостатических реакций у больных с инфекционно-зависимым обострением ХОБЛ на фоне антиоксидантной терапии

Показатели	Контрольная группа	Подгруппы больных			
		I		II	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СРБ (мг/л)	3,3±0,14	11,9±2,94	11,7±2,44	11,5±2,20	13,9±3,52
p	–	<0,01	<0,01	<0,001	<0,01
p ₁	–	–	–	>0,1	0,1
p ₂	–	–	>0,1	–	>0,1
ИЛ-6 (пг/мл)	2,8±0,74	6,2±0,50	4,3±0,51	5,9±0,69	5,1±0,67
p	–	<0,001	>0,1	<0,01	<0,05
p ₁	–	–	–	>0,1	>0,1
p ₂	–	–	=0,01	–	>0,1
ЭТ-1 (фмоль/мл)	0,3±0,04	2,7±0,73	2,3±0,91	2,3±0,72	1,8±0,63
p	–	<0,01	<0,05	<0,01	<0,05
p ₁	–	–	–	>0,1	>0,1
p ₂	–	–	>0,1	–	>0,1
D-димер (мг/л)	0,1±0,01	1,6±0,38	0,6±0,18	1,3±0,24	1,2±0,27
p	–	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001
p ₁	–	–	–	>0,1	>0,05
p ₂	–	–	<0,05	–	>0,1

Примечания: здесь и далее p – уровень статистической значимости различий подгруппы больных с контрольной группой; p₁ – уровень статистической значимости различий между подгруппами больных; p₂ – уровень статистической значимости различий в подгруппах больных до и после лечения.

В то же время наблюдалось снижение экспрессии хемокина НАП-2 в сравнении с контрольными значениями этого показателя. Достижение периода ремиссии сопровождалось снижением содержания матриксных металлопротеиназ на фоне возрастания уровней их эндогенного регулятора ТИМП-1 и хемокина НАП-2. При этом сохранялось повышение показателя ММП-1 и сниженная экспрессия НАП-2 в сравнении с контрольными значениями. При анализе взаимосвязи уровней протеиназ и их эндогенного регулятора с другими показателями активности системного воспаления и состояния сосудисто-плазменного гемостаза выявлена обратная корреляционная связь между содержанием в крови ММП-9 и СРБ

(r=-0,55; p<0,05), сила которой нарастала в период обострения (r=-0,65; p<0,05). Эта корреляция сохранялась применительно к отношению ММП-9/ТИМП-1 (r=-0,52; p<0,05).

Матриксные металлопротеиназы продуцируются преимущественно мононуклеарными фагоцитами, которые у больных с обострением ХОБЛ во взаимодействии с нейтрофилами играют ключевую роль в воспалении. Считается, что рост их сывороточного содержания может быть связан как с избыточной продукцией активированными моноцитами крови, так и со стимуляцией образования активных форм из предшественников металлопротеиназ под действием продуктов окислительного стресса [9, 12]. По нашему мнению, причиной повышенной активности ряда металлопротеиназ является длительно сохраняющееся повышение уровня оксидантов крови, связанное не только с повреждающим действием инфекционных возбудителей, но и с курением. С другой стороны, критическая роль этих ферментов в прогрессировании заболеваний системы кровообращения указывает на необходимость поиска путей коррекции их экспрессии в кровотоке.

Проведен сравнительный анализ влияния антиоксидантной терапии в подгруппе I (в составе комплексного лечения), с традиционной терапией (подгруппа II) на показатели системного воспаления при обострении ХОБЛ. Следует отметить, что до начала лечения в обеих подгруппах наблюдалось сопоставимое повышение показателей системного воспаления СРБ и ИЛ-6 в сравнении с контрольными значениями, а также повышение уровней ЭТ-1 и D-димеров без значимых различий между подгруппами (табл. 3). Последнее указывало на эндотелиальную дисфункцию и эндотелий-опосредованную активацию гемостатических реакций с повышением тромбозного риска. После курсовой терапии N-ацетилцистеином в подгруппе I установлено снижение показателя системного воспалительного ответа ИЛ-6 до уровня контроля. Как известно, этот цитокин продуцируется многими клетками, включая лимфоциты, макрофаги, фибробласты, эндотелий, и играет важную роль в адаптивном иммунном ответе, стимулируя пролиферацию В-лимфоцитов в антителообразующие клетки [3]. По нашему мнению, ослабление интенсивности системного иммунного ответа может быть обусловлено уменьшением повреждающих воздействий окислительного стресса на легочную ткань и сосуды. С уменьшением активности воспаления отмечалось также снижение уровня D-димеров в плазме

крови, что ассоциируется с уменьшением тромбозного риска.

Обострение ХОБЛ в обеих подгруппах больных сопровождалось сопоставимым повышением уровня матриксной металлопротеиназы ММП-1 и показателя экспрессии ММП-9, а также снижением содержания хемокина НАП-2 (табл. 4).

В подгруппе I, принимавшей N-ацетилцистеин, уровень ММП-9 возрастал и сохранялся повышенным при достижении ремиссии, в то время как в подгруппе II наблюдалось снижение содержания этой металлопротеиназы. На фоне антиоксидантной терапии содержания НАП-2 в периферической крови оставалось сниженным в отличие от пациентов подгруппы II, у которых наблюдался подъем его уровня. Учитывая клиническое значение ММП-9, установленное в экспериментальных исследованиях при сосудистых повреждениях [14], мы полагаем, что повышенный его уровень способствует стабилизации процесса атерогенеза и может снижать риск острых сосудистых осложнений у пациентов, перенесших обострение ХОБЛ.

Сниженное содержание в крови хемокина НАП-2, по нашему мнению, играет протективную роль, способствуя уменьшению эластолитической активности нейтрофилов.

Выводы

1. Протеиназно-ингибиторный дисбаланс является важным звеном патогенеза системных воспалительных проявлений у больных с инфекционно-зависимым обострением ХОБЛ и характеризуется повышением в периферической крови содержания ряда матриксных металлопротеиназ. Уровень металлопротеиназы ММП-9 находится в обратной корреляционной связи с показателем С-реактивного белка и может использоваться как маркер активности системного воспаления.
2. После курса антиоксидантной терапии N-ацетилцистеином наблюдается уменьшение экспрессии маркера системного воспалительного ответа ИЛ-6, тогда как уровень матриксной металлопротеиназы ММП-9 в периферической крови долго сохраняется повышенным.
3. Уменьшение активности системного воспаления на фоне антиоксидантной терапии сопровождается снижением содержания D-димеров плазмы, что отражает уменьшение тромбозного риска.

Литература

1. Аверьянов А.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л. и др. Аспекты патогенеза эмфиземы легких у больных ХОБЛ // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 35–38.

Таблица 4

Динамика показателей протеиназно-ингибиторного дисбаланса и хемокина НАП-2 у больных с обострением ХОБЛ на фоне антиоксидантной терапии

Показатели	Контроль	Подгруппа I		Подгруппа II	
		до	после	до	после
ММП-1 (нг/мл)	4,1±0,25	5,1±0,32	4,8±0,29	5,4±0,38	5,0±0,34
p	–	<0,02	>0,05	<0,01	<0,05
p ₁	–	–	–	>0,1	>0,1
p ₂	–	–	>0,1	–	>0,1
ММП-9 (нг/мл)	56,2±4,13	74,2±4,44	70,2±4,12	64,4±4,87	56,4±4,77
p	–	<0,01	<0,05	>0,1	>0,1
p ₁	–	–	–	>0,1	<0,05
p ₂	–	–	>0,1	–	<0,05
ТИМП-1 (нг/мл)	830,8±22,82	779,3±29,41	815,6±23,84	797,6±24,77	834,3±26,14
p	–	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
p ₁	–	–	–	>0,1	>0,1
p ₂	–	–	>0,1	–	>0,1
НАП-2 (нг/мл)	84,9±2,02	67,8±2,34	70,8±3,32	71,6±2,68	79,1±2,69
p	–	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
p ₁	–	–	–	>0,1	>0,05
p ₂	–	–	>0,1	–	<0,001

2. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита : Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.
3. Мейл Д., Бростофф Д., Рот Д.Б. и др. Иммунология / пер. с англ. – М. : Логосфера, 2007. – 568 с.
4. Респираторная медицина : руководство в 2 т. / под ред. А.Г. Чучалина. – М. : Гэотар-Медиа, 2007. – 1616 с.
5. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L. et al. Hospitalization and mortality in the Lung Health Study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166 (3). – P. 333–339.
6. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // Eur. Respir. J. – 2003. – No. 22. – P. 672–688.
7. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD // Eur. Respir. J. – 2009. – No. 33. – P. 1165–1185.
8. Eagan T.M.L., Ueland T., Wagner P.D. et al. Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort Study // Eur. Respir. J. – 2010. – No. 35. – P. 540–548.
9. Fu X., Kao J.L., Bergt C. et al. Oxidative cross-linking of tryptophan to glycine restrains matrix metalloproteinase activity: specific structural motifs control protein oxidation // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279 (8). – P. 6209–6212.
10. Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report [Электронный ресурс]. – URL: www.goldcopd.org (дата обращения 12.12.2011).
11. Gunen H., Gulbas G., In E. et al. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD // Eur. Respir. J. – 2010. – No. 35. – P. 1243–1248.
12. Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs // Cardiovasc. Res. – 2006. – Vol. 69 (3). – P. 562–573.
13. Toews G.B. Impact of bacterial infections on airway diseases // Eur. Respir. Rev. – 2005. – No. 14. – P. 62–68.

14. Van den Steen P.E., Dubois B., Nelissen I. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. – 2002. – Vol. 37 (6). – P. 375–536.
15. Van Hinsbergh V.W.M., Koolwijk P. Endothelial sprouting and angiogenesis: matrix metalloproteinases in the lead // Cardiovasc. Res. – 2008. – Vol. 78 (2). – P. 203–212.

Поступила 23.01.2012

Сведения об авторах

Цеймах Ирина Яковлевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии и семейной медицины ФПК и ППС ГБОУ ВПО “Алтайский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75.

E-mail: irintsei@rambler.ru.

Кореновский Юрий Владимирович, канд. мед. наук, ассистент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО “Алтайский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

E-mail: timidin@gmail.com.

Костюченко Геннадий Иванович, докт. мед. наук, профессор, заместитель главного врача по научной ра-

боте ГУЗ “Алтайская краевая клиническая больница”.

Адрес: 656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.

E-mail: gkostyuchenko@mail.ru.

Момот Андрей Павлович, докт. мед. наук, профессор, директор Алтайского филиала Гематологического научного центра РАМН.

Адрес: 656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 3.

E-mail: xyzan@yandex.ru.

Корнилова Татьяна Александровна, заведующая отделением пульмонологии №2 МУЗ “Городская больница №5”.

Адрес: 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75.

E-mail: takkorn@rambler.ru.

Крамарь Ирина Петровна, ординатор отделения пульмонологии №2 МУЗ “Городская больница №5”.

Адрес: 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75.

E-mail: kramar0308@mail.ru.

Шойхет Яков Нахманович, докт. мед. наук, профессор, чл.-корр. РАМН, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. И.И. Неймарка с курсом хирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО “Алтайский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75.

E-mail: starok100@mail.ru.