

Оксидантно-антиоксидантный статус больных хронической обструктивной болезнью легких и его изменение под влиянием интервальной нормобарической гипокситерапии

С. И. Загородникова, Л. П. Галактионова

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия

Изучено влияние интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНГ) на активность антиоксидантных энзимов у 175 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с повышенным риском развития, легким и среднетяжелым течением заболевания. В фазу ремиссии заболевания пациенты прошли 20-дневный курс ИНГ. До курса ИНГ у всех больных ХОБЛ был выявлен дисбаланс в системе “оксиданты-антиоксиданты”, более выраженный у больных со среднетяжелым течением ХОБЛ. Результаты исследования показали, что курс гипокситерапии нормализовал показатели оксидантно-антиоксидантного статуса больных с повышенным риском развития ХОБЛ и оказал влияние на системный оксидантно-антиоксидантный статус больных с легким и среднетяжелым течением болезни, вызывая адаптивное повышение активности основных внутриклеточных антиоксидантных энзимов, более выраженное у больных с легким течением ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, лечение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является серьезной проблемой здравоохранения из-за широкой распространенности, прогрессирующего течения и сокращения продолжительности жизни больных [4]. Смертность от этой болезни среди лиц старше 45 лет занимает 4-5-е место в общей структуре летальности, а по данным Всемирной организации здравоохранения, в течение ближайшего десятилетия предполагается значительное увеличение как частоты ХОБЛ, так и смертности от этого заболевания [3]. В ближайшие годы прогнозируется дальнейший рост заболеваемости ХОБЛ и в России [5].

Одним из основных компонентов патогенеза при ХОБЛ является оксидативный стресс, характеризующийся гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК), обладающих мощным повреждающим действием.

Основным экзогенным источником АФК является курение, а эндогенным - нейтрофилы и альвеолярные макрофаги.

АФК прямо активируют экспрессию в эндотелиоцитах легочных сосудов адгезивной молекулы VCAM-1, тем самым увеличивая адгезию фагоцитов к эндотелию сосудов легких [13; 14]. АФК повреждают антипротеазы, такие как α_1 -антитрипсин, секреторный лейкопротеазный ингибитор [10], внося свой вклад в развитие дисбаланса протеазы-антипротеазы. АФК усиливают синтез гликоконъюгатов слизи [6], нарушая функцию ресничек [8].

АФК оказывают также прямое токсическое действие на ключевые структуры легких: соединительную ткань, ДНК, ли-

The paper presents an investigation on the influence of the interval normobaric hypoxic therapy (INHT) on the activity of antioxidant enzymes in 175 patients with an increased COPD risk, mild and moderately severe COPD.

During the phase of remission the patients received twenty-days course of INHT. Misbalance in the system ‘oxidants-antioxidants’ before the course had been observed in all the COPD patients. The misbalance was more evident in the patients with moderately severe COPD. The results of the investigation showed that the course of hypoxic therapy had normalized the characteristics of oxidant-antioxidant status of the patient with increased COPD risk and influenced the system oxidant-antioxidant status of the patients with mild and moderately severe COPD inducing adaptive increase in the activity of the basic intercellular antioxidant enzymes in the patients with mild cases of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, treatment

пиды, белки, повреждают фибробласты, усиливают эндотелиальную проницаемость [12], приводят к ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса и апоптозу [11].

Таким образом, оксидативный стресс оказывает разнонаправленное повреждающее действие практически на все легочные структуры.

Основным фактором, ограничивающим накопление и патологическое влияние АФК в организме человека, являются антиоксидантные системы. При этом ведущую роль играет комплекс антиоксидантных ферментов, включающий супероксиддисмутазу (СОД), каталазу (КАТ) и глутатионпероксидазу (ГП) [9].

В настоящее время коррекция оксидантно-антиоксидантного дисбаланса, направленная на повышение активности антиоксидантных ферментов, недостаточно разработана.

Учитывая литературные сведения о субстратной индукцибельности антиоксидантных энзимов и ключевое значение их недостаточности в патогенезе ХОБЛ, стало возможным оценить эффективность методов, потенциально способных вызывать субстратную индукцию антиоксидантных энзимов, для лечения и профилактики обострений у больных ХОБЛ. Согласно современным данным, одним из таких методов является интервальная нормобарическая гипокситерапия (ИНГ) [2].

Целью настоящего исследования было повышение эффективности лечения больных ХОБЛ на основе оценки состояния оксидантно-антиоксидантного статуса и коррекции его изме-

нений путем применения интервальной нормобарической гипокситерапии.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 175 больных ХОБЛ в возрасте от 30 до 60 лет (126 мужчин и 49 женщин) в фазе ремиссии заболевания. Больные были разделены на три группы, в основу различия которых была положена классификация ХОБЛ по степени тяжести [7].

В исследование не включали больных ХОБЛ, имеющих хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, почечную и эндокринную патологии, а также обострение хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Первая группа сформулирована из 59 больных (40 мужчин и 19 женщин) стадии повышенного риска развития ХОБЛ. Все пациенты данной группы имели нормальные показатели спирометрии, хронические симптомы (кашель в течение последних двух лет на протяжении более трех месяцев в год, мокроту).

Вторая группа состояла из 71 больного (52 мужчин и 19 женщин) с легким течением ХОБЛ (1-я стадия). Данная группа пациентов имела нарушение показателей функции внешнего дыхания ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $ОФВ_1 \geq 80\%$ от должного), а также хронические симптомы (кашель, мокроту).

В третьей группе было 45 больных (34 мужчины и 11 женщин) со среднетяжелым течением ХОБЛ (2-я стадия). Пациенты этой группы также имели нарушения функций внешнего дыхания ($ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$, $50\% \geq ОФВ_1 \leq 80\%$ от должного), наличие хронических симптомов (кашля, мокроты).

Статистически значимых различий между больными всех групп по полу, возрасту и частоте курения не выявлено, что позволяет сделать вывод об их сопоставимости.

Контрольную группу составили практически здоровые лица 30-45 лет (30 человек, из них 19 мужчин и 11 женщин).

Из общего числа больных с повышенным риском развития ХОБЛ курс ИНГ прошли 30 больных, с первой стадией ХОБЛ - 41 больной, со второй стадией ХОБЛ - 24 больных (основные подгруппы). Подгруппы сравнения составили 29 больных ХОБЛ в стадии повышенного риска, 30 больных ХОБЛ 1-й стадии и 21 больной ХОБЛ 2-й стадии, не получавшие курс ИНГ.

Всем пациентам до и после курса гипокситерапии определяли основные показатели оксидантного статуса: общую прооксидантную активность (ОПА) плазмы крови, концентрацию тиобарбитурат реактивных продуктов (ТБРП) и антиоксидантного статуса: общую антиоксидантную активность (ОАА), активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ) и глутатионпероксидазы (ГП) в эритроцитах.

Для ИНГ использовали установку (гипоксикатор) "Био-Нова-204" ("Горный воздух"), которая позволяла проводить сеанс одновременно с четырьмя пациентами. Создаваемая установкой гипоксическая газовая смесь (ГГС) содержала кислорода 10-12 об.%. и поступала к каждому пациенту через маску с клапаном вдоха и выдоха в объеме не менее 9 л/мин. Установка позволяла индивидуально для каждого пациента выбирать одну из четырех возможных программ сеанса, различающихся длительностью периодов дыхания ГГС и атмосферным воздухом.

Курс ИНГ представлял собой 20 ежедневных одночасовых сеансов, состоящих из десятиминутных циклов. В каждом цикле дыхание пациента через маску ГГС, содержащей 10-12 об.% кислорода, чередовалось с дыханием атмосферным воздухом. Длительность дыхания ГГС в цикле постепенно увеличивалась от 1 до 5 минут.

Основанием для такой схемы воздействия послужили данные исследований Ю.М. Караш [1]. Согласно этим данным, дыхание ГГС, содержащей 10-12 об.% кислорода, на протяже-

нии 5 мин. приводит к развитию во всех тканях организма умеренной гипоксии, оказывающей оптимальное адаптивное воздействие. При этом установлено, что циклический режим дыхания ГГС, а следовательно и тканевой гипоксии более эффективен для развития комплексной неспецифической адаптации, чем гипоксия в постоянном режиме. Постепенное удлинение дыхания ГГС в цикле в первые дни курса ИНГ необходимо для успешной адаптации организма к пятиминутным эпизодам дыхания ГГС.

Результаты

В период ремиссии у больных с повышенным риском развития ХОБЛ были повышены уровень ОПА и концентрация ТБРП по сравнению с показателями контрольной группы. Повышенные показатели оксидантной системы сочетались со снижением активности антиоксидантных ферментов: СОД, КАТ и ГП, и также ОАА (табл. 1).

Сравнительный анализ показателей оксидантно-антиоксидантного статуса между основной подгруппой и подгруппой сравнения у больных с повышенным риском развития ХОБЛ статистически значимых различий не выявил ($p > 0,05$).

У больных с 1-й стадией ХОБЛ в период ремиссии отмечаются более высокие уровни ОПА и ТБРП в плазме крови в сравнении с контрольной группой (табл. 2). На фоне повышенных показателей оксидантного статуса у больных снижены показатели антиоксидантной системы: ОАА и активности антиоксидантных ферментов.

При сравнении показателей оксидантно-антиоксидантного статуса между основной подгруппой и подгруппой сравнения у больных с 1-й стадией ХОБЛ статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

При исследовании показателей оксидантной системы у больных со 2-й стадией ХОБЛ в период ремиссии заболевания выявлено значительное повышение ОПА и концентрации ТБРП по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 3). При этом показатели антиоксидантной системы: активности СОД, КАТ, ГП и общей антиоксидантной активности - были значительно ниже показателей группы контроля.

Статистически значимых различий показателей оксидантно-антиоксидантного статуса между основной подгруппой и подгруппой сравнения у больных со 2-й стадией ХОБЛ не выявлено ($p > 0,05$).

Сравнительный анализ данных больных с повышенным риском развития ХОБЛ, 1-й и 2-й стадиями выявил, что с увеличением степени тяжести заболевания показатели оксидантного статуса возрастают, показатели антиоксидантного статуса снижаются.

Таким образом, в период ремиссии больные ХОБЛ всех групп имели дисбаланс в системе оксиданты-антиоксиданты, более выраженный у пациентов со 2-й стадией. Отсутствие различий показателей между основной подгруппой и подгруппой сравнения как у больных с повышенным риском развития ХОБЛ, так и у больных с 1-й и 2-й стадиями позволяет сделать вывод о сопоставимости больных по изучаемым параметрам оксидантно-антиоксидантной системы. Поэтому в дальнейшем их изменения можно считать зависимыми от проводимого курса ИНГ.

Исследование показателей оксидантного статуса после курса ИНГ у больных с повышенным риском развития ХОБЛ показало снижение в плазме крови ОПА в среднем на 63% ($p < 0,01$), концентрации ТБРП в среднем на 23% ($p < 0,01$), что соответствовало уровню здоровых людей. Курс ИНГ оказал воздействие и на показатели антиоксидантного статуса: ОАА увеличилась на 21,3% ($p < 0,05$), активность СОД - на 11% ($p < 0,05$), активность ГП - на 10% ($p < 0,05$) и активность КАТ - на 10% ($p < 0,05$), причем показатели также достигли результатов, показанных здоровыми людьми (табл. 1).

Сравнительная оценка показателей оксидантно-антиоксидантного статуса у больных с повышенным риском развития ХОБЛ в период ремиссии заболевания под влиянием ИНГ

Показатели	Контрольная группа (n=30)		Основная подгруппа (n=30)										
			до ИНГ		первые сутки курса ИНГ				после курса ИНГ				
	X	±m	X	±m	X	±m	p	p ₁	X	±m	p	p ₁	p ₂
ОПА%	5,2	0,11	14,1	0,43	21,5	0,68	p<0,01	p ₁ <0,01	5,3	0,13	p>0,05	p ₁ <0,01	p ₂ <0,05
ТБРП мкМ/л	3,7	0,1	4,55	0,07	6,1	0,5	p<0,01	p ₁ <0,01	3,7	0,11	p>0,05	p ₁ <0,01	p ₂ <0,05
ОАА %	82,5	1,17	66,6	0,64	67,7	0,65	p<0,01	p ₁ >0,05	80,5	0,99	p>0,05	p ₁ <0,05	p ₂ <0,05
СОД (ед/мгНв)	67,8	0,95	60,4	0,66	61,2	0,69	p<0,05	p ₁ >0,05	66,9	0,84	p>0,05	p ₁ <0,05	p ₂ <0,05
КАТ (ед/гНв)	205,7	1,84	186,8	1,08	187,2	1,11	p<0,05	p ₁ >0,05	204,9	1,68	p>0,05	p ₁ <0,05	p ₂ <0,05
ГП (ед/гНв)	184,0	2,68	167,2	1,12	167,2	1,3	p<0,05	p ₁ >0,05	183,8	2,27	p>0,05	p ₁ <0,05	p ₂ <0,05

Примечания: p - статистическая значимость различий между показателями контрольной группы и основной подгруппы; p₁ - статистическая значимость различий при сравнении с исходными данными; p₂ - статистическая значимость различий показателей за первые сутки ИНГ и после курса ИНГ

Таблица 2

Сравнительная оценка показателей оксидантно-антиоксидантного статуса у больных с легким течением ХОБЛ в период ремиссии заболевания под влиянием ИНГ

Показатели	Контрольная группа (n=30)		Основная подгруппа (n=41)										
			до ИНГ		первые сутки курса ИНГ				после курса ИНГ				
	X	±m	X	±m	X	±m	p	p ₁	X	±m	p	p ₁	p ₂
ОПА%	5,2	0,11	24,7	0,63	33,2	0,69	p<0,001	p ₁ <0,01	12,2	0,49	p<0,001	p ₁ <0,001	p ₂ <0,001
ТБРП мкМ/л	3,7	0,1	5,4	0,09	7,5	0,12	p<0,001	p ₁ <0,01	4,3	0,11	p<0,001	p ₁ <0,001	p ₂ <0,001
ОАА %	82,5	1,17	62,6	0,63	65,3	0,65	p<0,001	p ₁ >0,05	72,3	0,66	p<0,05	p ₁ <0,05	p ₂ <0,05
СОД (ед/мгНв)	67,8	0,95	51,3	0,59	53,8	0,60	p<0,001	p ₁ >0,05	60,0	0,67	p<0,05	p ₁ <0,05	p ₂ <0,05
КАТ (ед/гНв)	205,7	1,84	177,3	0,91	178,7	0,91	p<0,001	p ₁ >0,05	192,9	1,0	p<0,05	p ₁ <0,05	p ₂ <0,05
ГП (ед/гНв)	184,0	2,68	148,1	0,92	147,9	0,92	p<0,001	p ₁ >0,05	172,8	0,99	p<0,05	p ₁ <0,05	p ₂ <0,05

Примечания: p - статистическая значимость различий между показателями контрольной группы и основной подгруппы; p₁ - статистическая значимость различий при сравнении с исходными данными; p₂ - статистическая значимость различий показателей за первые сутки ИНГ и после курса ИНГ

Таблица 3

Сравнительная оценка показателей оксидантно-антиоксидантного статуса у больных со среднетяжелым течением ХОБЛ в период ремиссии заболевания под влиянием ИНГ

Показатели	Контрольная группа (n=30)		Основная подгруппа (n=24)										
			до ИНГ		первые сутки курса ИНГ				после курса ИНГ				
	X	±m	X	±m	X	±m	p	p ₁	X	±m	p	p ₁	p ₂
ОПА%	5,2	0,11	42,0	1,03	51,4	0,94	p<0,001	p ₁ <0,05	36,4	0,78	p<0,001	p ₁ <0,05	p ₂ <0,05
ТБРП мкМ/л	3,7	0,1	7,2	0,15	8,2	0,1	p<0,001	p ₁ <0,05	6,5	0,09	p<0,001	p ₁ <0,05	p ₂ <0,01
ОАА %	82,5	1,17	50,3	0,83	48,9	0,74	p<0,001	p ₁ >0,05	54,9	0,79	p<0,001	p ₁ <0,05	p ₂ <0,05
СОД (ед/мгНв)	67,8	0,95	41,5	1,01	41,8	1,04	p<0,001	p ₁ >0,05	45,3	1,04	p<0,001	p ₁ <0,05	p ₂ <0,05
КАТ (ед/гНв)	205,7	1,84	160,1	0,95	158,9	0,78	p<0,001	p ₁ >0,05	167,8	0,65	p<0,001	p ₁ <0,05	p ₂ <0,05
ГП (ед/гНв)	184,0	2,68	131,02	0,74	133,7	0,70	p<0,001	p ₁ >0,05	139,5	0,70	p<0,001	p ₁ <0,05	p ₂ <0,05

Примечания: p - статистическая значимость различий между показателями контрольной группы и основной подгруппы; p₁ - статистическая значимость различий при сравнении с исходными данными; p₂ - статистическая значимость различий показателей за первые сутки ИНГ и после курса ИНГ.

Динамическое наблюдение за больными подгруппы сравнения с повышенным риском развития ХОБЛ не выявило изменений показателей как оксидантной, так и антиоксидантной систем (p>0,05).

Исследование после окончания курса ИНГ у больных с 1-й стадией ХОБЛ выявило статистически значимое снижение обоих показателей: ОПА уменьшилась на 50,7% (p<0,001); ТБРП - на 21% (p<0,001) в сравнении с исходными данными.

Анализ результатов исследования показателей антиоксидантной системы после ИНГ у этой же группы больных свидетельствовал о повышении уровня активности антиоксидантных ферментов, а также общей антиоксидантной активности по сравнению с исходными показателями: ОАА увеличилась на 15,5% (p<0,001), а также возросли активности СОД на 17% (p<0,001), ГП - на 16,7% (p<0,001) и КАТ - на 10% (p<0,001) (табл. 2).

Динамическое наблюдение за больными подгруппы сравнения с 1-й стадией ХОБЛ не выявило изменений показателей как оксидантной, так и антиоксидантной систем ($p > 0,05$).

В группе больных со 2-й стадией ХОБЛ после курса ИНГ наблюдались незначительные улучшения показателей оксидантной системы: ОПА уменьшилась на 14,4% ($p < 0,05$), ТБРП - на 9,8% ($p < 0,05$). Выявлено незначительное улучшение показателей антиоксидантной защиты: ОАА увеличилась на 9,1%, а также возросла активность СОД на 8,4% ($p < 0,05$), ГП - на 6,4% ($p < 0,05$) и КАТ - на 4,8% ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными (табл. 3).

Аналогичные исследования у больных подгруппы сравнения со 2-й стадией ХОБЛ выявили отсутствие динамических изменений показателей оксидантно-антиоксидантной системы ($p > 0,05$).

Таким образом, до курса ИНГ у всех больных ХОБЛ была значительно повышена ОПА плазмы, что сочеталось с увеличением уровня ТБРП. В то же время у всех больных были снижены показатели антиоксидантной защиты по сравнению со здоровыми людьми. Дисбаланс в системе оксидантно-антиоксиданты более выражен у больных со 2-й стадией ХОБЛ.

Исследования выявили, что курс лечения ИНГ нормализовал показатели оксидантно-антиоксидантного статуса у больных с повышенным риском развития ХОБЛ, оказал существенное влияние на системный оксидантно-антиоксидантный статус больных ХОБЛ 1-й стадии, вызывая адаптивное повышение активности основных внутриклеточных антиоксидантных энзимов при менее существенном изменении оксидантно-антиоксидантного статуса у больных 2-й стадией ХОБЛ. Отсутствие динамических изменений показателей оксидантно-антиоксидантного статуса среди больных с повышенным риском развития ХОБЛ, 1-й и 2-й стадий, не получавших данное лечение, позволяет сделать вывод о зависимости возникших изменений показателей от проводимого курса ИНГ.

Полученные результаты исследования обосновывают целесообразность применения курса ИНГ в комплексном лечении больных ХОБЛ в период ремиссии заболевания.

Список литературы

1. Караш, Ю.М. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации / Ю.М. Караш, Р.Б. Стрелков, А.Я. Чижов - М.: Медицина, 1988. - С. 352.
2. Меерсон, Ф.З. Общий механизм адаптации и профилактики. - М., 1973. - 180 с.
3. Ноников, В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких: диагностика и лечение // Пульмонология - 2004. - Т. 1 - С. 2-9.
4. Чучалин, А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития // Актуальные проблемы пульмонологии / Под ред. Чучалина А.Г. - 2000. - С. 15.
5. Чучалин, А.Г. Качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких в России: результаты многоцентрового популяционного исследования "ИКАР-ХОБЛ" / А.Г. Чучалин, С.И. Овчаренко, Б.А. Черняк и др. // Пульмонология - 2005. - Т. 1 - С. 93-102.
6. Adler, K.B. Oxygen metabolites stimulate release of high molecular weight glycoconjugates by cell and organ cultures of rodent respiratory epithelium via an arachidonic acid-dependent mechanism / K.B. Adler // J. Clin. Invest. - 1990 - Vol. 85 - P.75-85.
7. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. WHO, 2001. Date updated: 1 July 2003.
8. Feldman, C. Oxidant-mediated ciliary dysfunction // Free Radic. Boil Med. - 1994 - Vol. 17 - P.1-10.
9. Fridovich, I. Superoxide anion radical, superoxide dismutases, and related matters // J. Biol. chem. - 1997. - Vol. 272. - P.18515-18517.
10. Peter, J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Peter J. Barnes D.Sc., // N Engl J Med - 2000 - Vol. 343 - P.269-280.
11. Rahman, I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms / I. Rahman // Cell Biochem Biophys - 2005 - Vol. 43(1) - P.167-88.
12. Repine, J.E. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / J.E. Repine, A. Bast, I. Lankhorst // Am J Respir Crit Care Med - 1997 - Vol. 156 - P.341-357.
13. Riise, G.C. Circulating cell adhesion molecules in bronchial lavage and serum in COPD patients with chronic bronchitis / G.C. Riise, S. Larsson, C.G. Lofdahl, B.A. Andersson // Eur. Respir. J - 1994 - Vol. 7 - P.1673-1677.
14. Sellak, H. Reactive oxygen species rapidly increase endothelial ICAM-1 ability to bind neutrophils without detectable upregulation / H. Sellak, E. Franzini, J. Hakim., C. Pasquier // Blood. - 1994. - Vol.83. - P. 2669 -2677.