

Г.Е.Миронова¹, Е.П.Васильев², Б.Т.Величковский³

Антиокислительная терапия хронической обструктивной болезни легких в условиях Крайнего Севера

1 – Якутский государственный университет им. М.К. Амосова, г. Якутск;

2 – Якутский научный центр РАМН и Правительства Республики Саха (Якутия), г. Якутск;

3 – Российский государственный медицинский университет, Москва

G.E.Mironova, E.P.Vasiliev, B.T.Velichkovsky

Antioxidant therapy of chronic obstructive pulmonary disease at the Far North

Summary

The aim of this study was to investigate human antioxidant defense at various COPD stages and to substantiate administration of vitamins C and E as a part of complex treatment of COPD at the Far North. We followed-up 92 COPD patients aged 20 to 50 yrs (of them, 42 males). The control group consisted of 58 healthy persons of 20 to 45 yrs of age. A total blood antioxidant activity (TAA) was detected using *G.I. Klebanov's* method. Superoxide dismutase (SOD) and catalase levels in erythrocyte membrane were assessed with chemiluminescent methods. Lipid peroxide (LPO) activity was measured by malone dialdehyde (MDA) plasma concentration. We also investigated hepatic and renal functions, protein, lipid, and carbohydrate metabolism. Patients with exacerbation of stage II COPD had increased LPO activity (2.97 ± 0.12 nmol/ml compared to 1.86 ± 0.09 nmol/ml in stable phase and 1.36 ± 0.06 nmol/ml in controls) with TAA increased by 40 %. The stage III COPD patients demonstrated more significant growth of LPO activity (2.04 ± 0.08 nmol/ml in stable phase and 3.44 ± 0.15 nmol/ml in exacerbation; $p < 0.05$) accompanied by less prominent increase in TAA. Early stages of COPD were characterized by increased levels of antioxidant enzymes (2.44 ± 0.06 μ g/g of Hb for SOD and 8.30 ± 0.15 μ g/g of Hb for catalase compared to 1.56 ± 0.02 and 7.36 ± 0.10 μ g/g Hb in controls). At the later COPD stages, the SOD level was less high and catalase concentration even decreased. COPD patients had increased concentrations of oxypurine (1.76 ± 0.48 g/ml to 2.80 ± 0.50 μ g/ml; $p < 0.05$ for both when compared to the controls) and α_1 -antitrypsin (for stage II COPD, 284 ± 47 μ g/ml in stable phase and 240 ± 20 μ g/ml in exacerbation, for stage III COPD, 245 ± 18 μ g/ml and 223 ± 15 μ g/ml, respectively). Administration of vitamins C and E 25 mg/kg and 5 mg/kg of body weight, respectively, as a part of a complex therapy of the disease exacerbation resulted in shortening of exacerbation, improvement in clinical status and lung function, TAA activation, and lowering of LPO activity. Therefore, COPD is accompanied by significant activation of oxidative processes, which depend on the stage and phase of the disease. The results allow including antioxidant vitamins in programs of treatment of COPD to be recommended.

Резюме

Целью работы было изучение состояния антиокислительной защиты организма на различных стадиях хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и патогенетическое обоснование применения витаминов С и Е в комплексной терапии больных в условиях Крайнего Севера. Под наблюдением находились 92 больных ХОБЛ в возрасте от 20 до 50 лет (42 мужчины и 50 женщин). Контрольную группу составили 58 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 45 лет. Общую антиоксидантную активность (АОА) крови определяли по методу Г.И. Клебанова и др. Содержание супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в мембранах эритроцитов выявляли хемилюминесцентными методами. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивалась по содержанию в крови малонового диальдегида (МДА). Также исследовали биохимические показатели функции печени и почек, белкового, липидного и углеводного обмена. У больных с обострением ХОБЛ 2-й стадии повышение интенсивности ПОЛ ($2,97 \pm 0,12$ нмоль/мл по сравнению с $1,86 \pm 0,09$ нмоль/мл в фазе ремиссии и $1,36 \pm 0,06$ нмоль/мл у здоровых) сочеталось с повышением АОА крови на 40 %. У больных с ХОБЛ 3-й стадии более выраженное увеличение интенсивности ПОЛ ($2,04 \pm 0,08$ нмоль/мл в фазе ремиссии и $3,44 \pm 0,15$ нмоль/мл при обострении; $p < 0,05$) сочеталось с меньшим нарастанием общей АОА крови. На ранних стадиях ХОБЛ при обострении отмечено повышение уровня антиоксидантных ферментов ($2,44 \pm 0,06$ мкг/г Нб для СОД и $8,30 \pm 0,15$ мкг/г Нб для каталазы по сравнению с $1,56 \pm 0,02$ и $7,36 \pm 0,10$ мкг/г Нб у здоровых). На поздних стадиях ХОБЛ уровень СОД нарастает в меньшей степени, а содержание каталазы даже понижается. У средне-тяжелых больных в период ремиссии концентрация свободного оксипролина в крови составила $1,76 \pm 0,48$ мкг/мл, у тяжелых больных – $2,80 \pm 0,50$ мкг/мл ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми). Среднее содержание α_1 -антитрипсина при 2-й стадии ХОБЛ в фазе ремиссии составило 284 ± 47 мкг/мл, при 3-й стадии – 245 ± 18 мкг/мл, при обострении – 240 ± 20 и 223 ± 15 мкг/мл соответственно. Включение витаминов С и Е в дозах 25 и 5 мг на кг массы тела соответственно в комплексную терапию обострения ХОБЛ приводило к укорочению периода обострения, улучшению клинического состояния и вентиляционной функции легких, активации АОА, снижению интенсивности ПОЛ. Таким образом, ХОБЛ сопровождается значительной активацией свободнорадикальных процессов, степень которой зависит от стадии и фазы заболевания. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение витаминов-антиоксидантов в программу лечения больных ХОБЛ.

Эпидемиологические исследования показали, что в Республике Саха (Якутия) распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) выше, чем в Российской Федерации [1]. В условиях Крайнего Севера развитие ХОБЛ характеризуется высоким удельным весом осложненных и быстро прогрессирующих форм, нередко сочетающихся с бронхоспастическим компонентом, пневмонией и туберкулезом [2].

Целью настоящей работы было изучение состояния антиокислительной защиты организма на различных стадиях ХОБЛ и патогенетическое обоснование применения витаминов С и Е в комплексной терапии больных в условиях Крайнего Севера.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 92 больных ХОБЛ в возрасте от 20 до 50 лет, из них 42 мужчины

и 50 женщин. В соответствии с клиническими рекомендациями Российского респираторного общества [3] по степени тяжести ХОБЛ ко 2-й стадии, средне-тяжелой ($50 \%_{\text{долж.}} \leq \text{объем форсированного выдоха в 1-ю с (ОФВ}_1) < 80 \%_{\text{долж.}}$), были отнесены 48 больных, к 3-й стадии, тяжелой ($30 \%_{\text{долж.}} \leq \text{ОФВ}_1 < 50 \%_{\text{долж.}}$), — 44 пациента. Контрольную группу составили 58 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 45 лет (25 мужчин и 33 женщины).

Суммарную антиоксидантную активность крови определяли по методу Г.И.Клебанова и др. [4]. Для изучения ферментативной системы антиоксидантной защиты организма использовались хемилюминесцентные методы определения содержания супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в мембранах эритроцитов [5].

Свободные аминокислоты сыворотки крови определяли методом ионообменной хроматографии на автоматическом анализаторе *Hitachi* (Япония). Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивалась по содержанию в крови малонового диальдегида (МДА), концентрацию которого определяли колориметрическим методом с использованием тиобарбитуровой кислоты [6].

Клинико-биохимические анализы — определение активности аспарагиновой и аланиновой аминоксифераз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамил-трансферазы, уровня общего белка, билирубина, холестерина, триглицеридов, глюкозы, мочевины, мочевой кислоты, креатинина — производились на автоматическом биохимическом анализаторе *Cobas mira plus* (La Roche, Франция). Соотношение белковых фракций сыворотки крови определяли методом электрофореза на бумаге, соотношение липопротеидных фракций — методом электрофореза в полиакриламидном геле [6].

Результаты и обсуждение

Интенсивность ПОЛ у больных ХОБЛ оказалась статистически достоверно повышенной (табл. 1).

В фазе ремиссии у больных 2-й стадии ХОБЛ содержание МДА увеличилось почти в 1,4 раза по сравнению с группой контроля и соответствовало $1,86 \pm 0,09$ нмоль/мл. В период обострения содержание МДА статистически достоверно превышало его уровень в период ремиссии и достигло $2,97 \pm 0,12$ нмоль/мл, что почти в 2,18 раз превышает аналогичный показатель у здоровых людей. У пациентов с ХОБЛ 3-й стадии в фазе ремиссии этот показате-

тель в среднем равнялся $2,04 \pm 0,08$ нмоль/мл, что в 1,5 раза выше, чем в группе контроля. В фазе рецидива содержание МДА повышалось до $3,44 \pm 0,15$ нмоль/мл, что в 1,7 раза превосходило его уровень в фазе ремиссии и было в 2,5 раза выше, чем в группе контроля (табл. 1).

Общая антиоксидантная активность (АОА) плазмы крови у больных ХОБЛ 2-й стадии в фазе ремиссии достоверно снижалась ($41,2 \pm 0,5 \%$) по сравнению с группой контроля ($51,3 \pm 0,7 \%$). Обострение заболевания сопровождалось достоверным повышением АОА сыворотки крови до $57,8 \pm 0,8 \%$. У больных ХОБЛ 3-й стадии в фазе ремиссии АОА сыворотки крови была ниже, чем при 2-й стадии, — $38,6 \pm 0,9 \%$. В фазе обострения этот показатель достоверно повышался по сравнению с таковым в фазе ремиссии, но вместе с тем был более низким, чем у здоровых ($51,3 \pm 0,7 \%$).

Следовательно, увеличение интенсивности ПОЛ у больных со среднетяжелым течением заболевания в фазе рецидива сочеталось с повышением общей АОА крови на 40 %. У пациентов с тяжелым ХОБЛ более выраженное увеличение интенсивности ПОЛ в период обострения сочеталось с меньшим нарастанием общей АОА крови (на 20 %).

Таким образом, ХОБЛ, как и другие заболевания органов дыхания, сопровождается усилением свободно-радикального окисления [7–9].

Последнее положение подтверждается и изменением активности антиокислительных ферментов (табл. 2). Уровень СОД в эритроцитах больных ХОБЛ 2-й стадии в фазе ремиссии был несколько выше, чем у здоровых, и соответствовал $1,60 \pm 0,04$ мкг/г Нб. Но у мужчин этот показатель равнялся в среднем $1,57 \pm 0,05$ мкг/г Нб, т. е. фактически не отличался от такового у здоровых лиц. У женщин он был выше, достигая $1,65 \pm 0,05$ мкг/г Нб. В фазе рецидива отмечено достоверное повышение содержания СОД как у мужчин — $2,63 \pm 0,07$ мкг/г Нб, так и у женщин — $2,32 \pm 0,06$ мкг/г Нб. У больных ХОБЛ 3-й стадии в период ремиссии среднее значение уровня СОД в эритроцитах было несколько ниже, чем у здоровых ($1,52 \pm 0,07$ мкг/г Нб), особенно у мужчин — $1,47 \pm 0,07$ мкг/г Нб. В период рецидива заболевания содержание СОД достоверно увеличивалось как у мужчин, так и у женщин.

Уровень каталазы в период ремиссии у пациентов со среднетяжелой ХОБЛ не отличался достоверно от показателей в группе контроля и соответствовал $7,80 \pm 0,16$ мкг/г Нб при незначительной разнице в

Таблица 1
Показатели свободнорадикального окисления у больных ХОБЛ

Стадия	Фаза заболевания	n	МДА, нмоль/мл	АОА, отн. %	МДА × 100 / АОА
2-я	ремиссия	26	$1,86 \pm 0,09^{**}$	$41,2 \pm 0,5$	4,51
	рецидив	22	$2,97 \pm 0,12^{*,**}$	$57,8 \pm 0,8^*$	5,14
3-я	ремиссия	24	$2,04 \pm 0,08^{**}$	$38,6 \pm 0,9^{**}$	5,28
	рецидив	20	$3,44 \pm 0,15^{*,**}$	$46,4 \pm 1,2^*$	7,41
здоровые		30	$1,36 \pm 0,06$	$51,3 \pm 0,7$	2,65

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с фазой ремиссии; ** — $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами.

Таблица 2
Содержание СОД и каталазы в мембранах эритроцитов больных ХОБЛ

Стадия	Фаза заболевания	СОД			Каталаза		
		$M \pm m$	пол	$M \pm m$	$M \pm m$	пол	$M \pm m$
2-я	ремиссия	$1,60 \pm 0,04$	муж.	$1,57 \pm 0,05$	$7,80 \pm 0,16$	муж.	$7,76 \pm 0,14$
			жен.	$1,65 \pm 0,05$		жен.	$7,89 \pm 0,12$
	рецидив	$2,44 \pm 0,06^*$	муж.	$2,63 \pm 0,07^*$	$8,30 \pm 0,15^*$	муж.	$8,65 \pm 0,16^*$
			жен.	$2,32 \pm 0,06^{**}$		жен.	$8,12 \pm 0,18$
3-я	ремиссия	$1,52 \pm 0,07$	муж.	$1,47 \pm 0,07$	$6,72 \pm 0,12$	муж.	$6,78 \pm 0,17$
			жен.	$1,60 \pm 0,06$		жен.	$6,90 \pm 0,15$
	рецидив	$1,80 \pm 0,08$	муж.	$1,81 \pm 0,08$	$6,11 \pm 0,13^*$	муж.	$6,10 \pm 0,14$
			жен.	$1,80 \pm 0,08$		жен.	$6,16 \pm 0,14$
здоровые			$1,56 \pm 0,02$			$7,36 \pm 0,10$	

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с фазой ремиссии; ** – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми.

зависимости от пола: у мужчин – $7,76 \pm 0,14$ мкг/г Нб, у женщин – $7,89 \pm 0,12$ мкг/г Нб. В период обострения наблюдалось достоверное повышение уровня каталазы в среднем до $8,30 \pm 0,15$ мкг/г Нб, более выраженное у мужчин – $8,65 \pm 0,16$ мкг/г Нб, чем у женщин – $8,12 \pm 0,18$ мкг/г Нб. У тяжелых больных ХОБЛ содержание этого фермента в фазе ремиссии достигало в среднем $6,72 \pm 0,12$ мкг/г Нб, не отличаясь достоверно от показателей в группе контроля. В фазе рецидива содержание каталазы в эритроцитах больных уменьшалось и было достоверно ниже, чем у здоровых лиц.

Таким образом, на относительно ранних стадиях ХОБЛ в период рецидива отмечено более выраженное повышение уровня антиоксидантных ферментов. На поздних стадиях заболевания, когда интенсивность ПОЛ увеличивается, уровень СОД нарастает менее выраженно, а содержание каталазы даже понижается. Это свидетельствует об ослаблении компенсаторной реакции ферментативного звена АОА. Возможно, это связано с инактивацией свободными радикалами конститутивного пула этих ферментов и значительным временем, необходимым для индукции их синтеза [5].

В таких условиях повышается роль низкомолекулярных эндогенных и экзогенных антиоксидантов, относительная свобода миграции которых в клетки и в тканевой среде выступают на передний план [10].

Анализ состояния обеспеченности организма больных ХОБЛ витаминами А, Е, С и каротиноидами показал отчетливо выраженное понижение их уровня при развитии патологического процесса (табл. 3). Формирование ХОБЛ сопровождалось 100%-ной недостаточностью витамина С и каротиноидов. Степень дефицита аскорбиновой кислоты в крови больных возрастала с тяжестью заболевания. С повышением дыхательной недостаточности коэффициент МДА / витамин С увеличивался более выраженно по сравнению с другими. Так, у средне-тяжелых больных в фазе ремиссии коэффициент МДА / витамин С соответствовал 3,9; в фазе рецидива – 8,3; у тяжелых больных в фазе ремиссии он составил 4,8; в фазе рецидива – 10,1. Для сравнения коэффициент МДА / витамин Е у больных ХОБЛ 2-й стадии в фазе ремиссии соответствовал 2,6; в фазе рецидива – 4,4; у пациентов с 3-й стадией заболевания этот показатель в фазе ремиссии соответствовал 2,8; в фазе рецидива – 5,1.

Таблица 3
Зависимость содержания экзогенных антиоксидантов и показателей ФВД от стадии заболевания

Показатель	Здоровые	Больные ХОБЛ (2-я стадия)		Больные ХОБЛ (3-я стадия)	
		ремиссия	рецидив	ремиссия	рецидив
ЖЕЛ, %	$94,1 \pm 2,1$	$72,2 \pm 5,4^*$	$67,8 \pm 1,3^*$	$62,0 \pm 3,7^*$	$54,8 \pm 2,2^*$
ОФВ ₁ , %	$80,3 \pm 3,4$	$54,2 \pm 6,4^*$	$45,5 \pm 4,3^*$	$41,3 \pm 6,5^*$	$30,6 \pm 4,7^*$
Индекс Тиффно, %	$85,2 \pm 1,9$	$70,5 \pm 3,8^*$	$58,4 \pm 1,2^*$	$56,0 \pm 4,0^*$	$45,4 \pm 2,6^*$
МДА, нмоль/мл	$1,36 \pm 0,06$	$1,86 \pm 0,09$	$2,97 \pm 0,12^*$	$2,04 \pm 0,08^*$	$3,44 \pm 0,15^*$
КИО ₂	$27,7 \pm 2,2$	$15,6 \pm 3,4^*$	$10,2 \pm 2,4^*$	$10,5 \pm 2,5^*$	$8,9 \pm 3,1^*$
Витамины:					
С, мг/дл	$0,57 \pm 0,07$	$0,48 \pm 0,07$	$0,36 \pm 0,08^*$	$0,42 \pm 0,09$	$0,34 \pm 0,12^*$
Е, мг/дл	$0,78 \pm 0,06$	$0,72 \pm 0,08$	$0,68 \pm 0,10$	$0,72 \pm 0,09$	$0,67 \pm 0,11$
А, мкг/дл	$27,18 \pm 2,50$	$25,86 \pm 2,56$	$24,02 \pm 3,17$	$24,53 \pm 2,40$	$23,51 \pm 2,70$
β -каротин, мкг/дл	$58,60 \pm 3,70$	$60,96 \pm 5,08$	$48,10 \pm 3,40$	$56,43 \pm 2,70$	$47,26 \pm 3,12$
МДА / витамин С	2,4	3,9	8,3	4,9	10,1
МДА / витамин Е	1,7	2,6	4,4	2,8	5,1
(МДА / витамин А) $\times 100$	5,7	7,2	12,4	8,3	14,6
(МДА / β -каротин) $\times 100$	2,3	3,1	6,2	3,6	7,3

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами. ЖЕЛ – жизненная емкость легких; КИО₂ – коэффициент использования О₂.

Наличие постоянной дыхательной недостаточности у больных ХОБЛ не только при обострении, но и в период ремиссии было сопряжено с низким коэффициентом использования кислорода (КИО₂). У здоровых лиц этот показатель соответствовал $27,7 \pm 2,2$ мл/л, а у пациентов с ХОБЛ 2-й и 3-й стадии в период ремиссии — $15,6 \pm 3,4$ и $10,5 \pm 2,5$ мл/л ($p < 0,05$) соответственно; при обострении заболевания он, естественно, снижался еще больше.

При ХОБЛ представляет большой интерес исследование биохимических маркеров нарушения строения легких. Концентрация свободного оксипролина в крови оказалось повышенной. У больных средней ХОБЛ в период ремиссии она соответствовала $1,76 \pm 0,48$ мкг/мл, у тяжелых больных — $2,80 \pm 0,50$ мкг/мл ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами). Среднее содержание α_1 -антитрипсина, наоборот, было пониженным: у пациентов с ХОБЛ 2-й стадии в фазе ремиссии — 284 ± 47 мкг/мл, при ХОБЛ 3-й стадии — 245 ± 18 мкг/мл. В фазе рецидива этот показатель снижался еще больше — до 240 ± 20 и 223 ± 15 мкг/мл соответственно.

Повышение содержания свободного и пептидосвязанного оксипролина в крови больных на фоне снижения уровня α_1 -антитрипсина является свидетельством деструкции легочной ткани под действием эластазы [9]. В результате происходит сужение просвета бронхиол и возникает обструктивный синдром, выражающийся в достоверном ухудшении всех показателей ФВД. Это, в свою очередь, ведет к гипоксии. Таким образом, гипоксия как следствие хронической легочной недостаточности сопряжена с высоким уровнем свободно-радикального окисления у больных ХОБЛ.

Снижение вентиляционной функции легких у больных сопровождалось повышением уровня МДА, понижением активности СОД и каталазы и снижением уровня витаминов-антиоксидантов в организме.

Поскольку в развитии ХОБЛ существенная роль принадлежит цитотоксическому действию свободных радикалов и продуктов свободно-радикального окисления липидов, для лечения заболевания могут представлять интерес препараты, регулирующие свободно-радикальные процессы и предотвращающие избыточное образование в респираторном тракте радикальных продуктов [5, 9, 11, 12]. Важнейшая роль в укреплении системы антиокислительной защиты организма принадлежит аскорбиновой кислоте. Известно, что в легких ее концентрация во много раз выше, чем в крови [13]. Она является главным внеклеточным водорастворимым антиоксидантом человеческого организма, содержащимся в бронхиальной слизи и защищающим поверхность воздухопроводящих путей от разрушительного влияния радикальных продуктов, выделяемых альвеолярными макрофагами.

По-видимому, очень важным в реализации антиокислительного действия аскорбиновой кислоты является ее способность восстанавливать и продукты окисления α -токоферола, регенирируя его антиокислительную активность. Этим обусловлен синергичес-

кий эффект аскорбиновой кислоты и α -токоферола при реакциях окисления полиненасыщенных жирных кислот [14].

Токоферолы способны реагировать с продуктами перекисного окисления в низких концентрациях, т. е. обладают высокими константами взаимодействия с алкилперекисными радикалами [13]. Благодаря этой реакции α -токоферол защищает и тиоловые группы глутатиона, белков и ферментов. Известна также способность витамина Е стабилизировать липидный бислой клеточных мембран за счет образования устойчивых комплексов с остатками полиненасыщенных жирных кислот и ослабления действия фосфолипазы А [15].

В Якутии использование аскорбиновой кислоты входит в схему лечения больных ХОБЛ, но в низких дозах — 0,25 г ежедневно в течение 10 дней только в период обострения заболевания. При этом клинико-лабораторные исследования эффективности применения антиоксидантов при лечении больных ХОБЛ в условиях Якутии ранее не проводились. Поэтому 25 больным ХОБЛ в фазе обострения, наряду с противовоспалительными, бронхорасширяющими и отхаркивающими препаратами, назначалась аскорбиновая кислота в дозе 25 мг на 1 кг массы тела и α -токоферол в дозе 5 мг на 1 кг массы тела. Эффективность комплексного лечения была оценена как по клиническим признакам, так и с помощью показателей ФВД и биохимических тестов, характеризующих состояние антиокислительной защиты организма и функциональное состояние печени.

Включение витаминов С и Е в комплексную терапию больных ХОБЛ в период обострения приводило к повышению их уровня в плазме крови и позволило добиться как сокращения острого периода, так и улучшения клинического состояния пациентов (табл. 4). Концентрация аскорбиновой кислоты в крови больных возрастала через 15 дней с $0,34 \pm 0,06$ до $0,68 \pm 0,08$ мг/дл, а при выписке составила $0,80 \pm 0,06$ мг/дл. У больных, получавших витамины в обычной дозе, уровень аскорбиновой кислоты в крови возрастал с $0,37 \pm 0,12$ до $0,42 \pm 0,13$ мг/дл при выписке. Различия в содержании витамина С в крови больных опытной и контрольной группы при выписке оказалось статистически значимым. В результате приема витамина Е больными ХОБЛ в период обострения заболевания его содержание в плазме крови повысилось с $0,67 \pm 0,05$ до $0,85 \pm 0,10$ мг/дл через 15 дней и до $0,80 \pm 0,07$ мг/дл при выписке.

Прием витаминов-антиоксидантов привел к активации АОА сыворотки крови больных, при этом активность каталазы нормализовалась в большей степени, чем СОД. Интенсивность ПОЛ под влиянием приема витаминов снижалась. Уровень МДА уменьшился статистически значимо с $3,14 \pm 0,13$ до $1,82 \pm 0,12$ нмоль/мл, т. е. на 41 %. У больных контрольной группы уровень МДА снизился на 27 % (с $3,44 \pm 0,15$ до $2,17 \pm 0,14$ нмоль/мл).

Сочетание противовоспалительной терапии с применением экзогенных антиоксидантов улучшило вентиляционную функцию легких. Так, значение

ЖЕЛ у больных, прошедших курс антиокислительной терапии, при выписке повысилось на 35 %, а у пациентов, не принимавших витамины, — на 28 %.

Об уменьшении воспалительно-деструктивного процесса свидетельствует нормализация показателей, характеризующих функциональное состояние печени. Лабораторные исследования показали статистически достоверное снижение активности аминотрансфераз и γ -глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы. Так, на 15-й день активность щелочной фосфатазы у больных, получавших витамины, снизилась на 36 % (с $118,6 \pm 4,4$ до $76,0 \pm 3,8$ Ед/л), тогда как в сопоставляемой группе — на 12 % (с $112,3 \pm 2,3$ до $98,5 \pm 4,7$ Ед/л). Статистически достоверно — на 40 % — снизилась и активность аланинаминотрансферазы ($42,3 \pm 3,4$ до $25,4 \pm 2,3$ Ед/л). Снижение активности аспартатаминотрансферазы было достоверным в обеих группах, но на фоне антиокислительной терапии нормализация активности этого фермента была более выраженной.

Кроме того, у больных, получавших витамины, коэффициент МДА / СОД при выписке уменьшался на 32 %, а у больных контрольной группы — на 20 %. Коэффициент МДА / витамин С уменьшился соответственно в 3,8 и в 1,8 раз. Подобные изменения

коэффициентов указывают на более выраженное снижение интенсивности свободнорадикального окисления под влиянием антиоксидантных витаминов.

Таким образом, включение в комплексную терапию больных ХОБЛ высоких доз витаминов С и Е в период обострения заболевания оказалось совершенно оправданным, т. к. при этом достигался более ранний и / или выраженный клинический эффект.

В период ремиссии заболевания антиокислительная терапия также определяла положительную динамику показателей, отражающих вентиляционную функцию легких, состояние антиоксидантного статуса, снижала уровень ПОЛ, улучшала функциональное состояние печени (табл. 5). Уровень витамина С в крови увеличился почти в 2 раза с $0,48 \pm 0,05$ мг/дл до $0,90 \pm 0,06$ мг/дл, витамина Е — с $0,70 \pm 0,04$ мг/дл до $0,87 \pm 0,06$ мг/дл. ЖЕЛ возросла с $66,8 \pm 5,4$ % до $69,3 \pm 4,6$ %. Индекс Тиффно изменился с $60,5 \pm 3,8$ % до $65,7 \pm 4,3$ %. Содержание СОД в эритроцитах повысилось с $1,19 \pm 0,02$ мкг/г Нб до $1,38 \pm 0,04$ мкг/г Нб ($p < 0,05$). Концентрация МДА в крови снизилась с $1,97 \pm 0,07$ нмоль/мл до $1,66 \pm 0,08$ нмоль/мл ($p < 0,05$). Активность ферментов, отражающих функциональное состояние печени, также имела тенденцию к снижению.

Таблица 4
Влияние витаминов С и Е на показатели ФВД и антиокислительной защиты у больных ХОБЛ в период обострения

Показатель	Здоровые	1-й день	15-й день	При выписке
ЖЕЛ, %	$94,1 \pm 2,1$	$54,8 \pm 2,2$ ^{а)} $58,0 \pm 4,2$ ^{б)}	$62,3 \pm 4,5$ $70,2 \pm 4,8$	$70,2 \pm 4,2$ $78,5 \pm 3,2$
Индекс Тиффно, %	$85,2 \pm 1,9$	$45,4 \pm 2,6$ $52,5 \pm 4,0$	$57,4 \pm 3,6$ $68,4 \pm 4,3$	$65,4 \pm 3,7$ $76,6 \pm 2,8$
ОФВ ₁ , %	$80 \pm 2,5$	$28,0 \pm 4,6$ $29,0 \pm 4,8$	$36,3 \pm 5,2$ $46,2 \pm 4,4$	$45,8 \pm 5,2$ $58,3 \pm 4,6$
МДА, нмоль/мл	$1,36 \pm 0,06$	$3,44 \pm 0,15$ $3,14 \pm 0,13$	$2,98 \pm 0,18$ $2,65 \pm 0,12$	$2,17 \pm 0,14$ $1,82 \pm 0,12^*$
СОД, мкг/г Нб	$1,56 \pm 0,03$	$1,82 \pm 0,08$ $1,76 \pm 0,08$	$1,69 \pm 0,12$ $1,60 \pm 0,08$	$1,44 \pm 0,08$ $1,52 \pm 0,10$
Каталаза, мкг/г Нб	$7,36 \pm 0,11$	$6,11 \pm 0,20$ $6,54 \pm 0,16$	$6,24 \pm 0,16$ $6,72 \pm 0,14$	$6,42 \pm 0,15$ $6,86 \pm 0,14$
Витамины:				
С, мг/дл	$0,52 \pm 0,07$	$0,37 \pm 0,10$ $0,34 \pm 0,06$	$0,38 \pm 0,11$ $0,68 \pm 0,08^*$	$0,42 \pm 0,09$ $0,78 \pm 0,06^*$
Е, мг/дл	$0,78 \pm 0,06$	$0,67 \pm 0,10$ $0,67 \pm 0,05$	$0,68 \pm 0,14$ $0,85 \pm 0,10$	$0,70 \pm 0,15$ $0,80 \pm 0,07$
Щелочная фосфатаза, Ед/л	$68,7 \pm 1,2$	$112,3 \pm 2,3$ $118,6 \pm 4,4$	$98,5 \pm 4,7$ $76,0 \pm 3,8^*$	$70,4 \pm 3,9$ $57,5 \pm 2,7^*$
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	$18,4 \pm 0,8$	$40,6 \pm 2,8$ $42,3 \pm 3,4$	$32,4 \pm 3,8$ $25,4 \pm 2,3$	$22,5 \pm 3,5$ $19,2 \pm 3,1$
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	$23,1 \pm 1,6$	$58,4 \pm 3,6$ $52,4 \pm 3,6$	$38,6 \pm 3,6$ $27,3 \pm 3,2^*$	$24,7 \pm 4,3$ $24,2 \pm 2,4$
γ -глутамилтрансфераза, Ед/л	$18,3 \pm 0,6$	$37,8 \pm 2,8$ $35,6 \pm 4,8$	$28,3 \pm 4,5$ $24,5 \pm 3,5$	$19,6 \pm 4,0$ $21,3 \pm 2,5$
МДА / СОД	0,87	1,89 1,78	1,76 1,65	1,51 1,21
МДА / витамин С	2,6	9,2 9,2	7,8 3,9	5,2 2,4
(МДА / ИТ) \times 100	1,6	7,6 6,0	5,2 3,9	3,3 2,4

Примечание: а) — больные, не принимавшие витамины; б) — больные, принимавшие витамины. * — $p < 0,05$ по сравнению с больными, не принимавшими витамины.

Таблица 5
Влияние витаминов С и Е на показатели ФВД и антиокислительной защиты у больных ХОБЛ в период ремиссии

Показатель	Здоровые	Больные до витаминотерапии	Больные после витаминотерапии
ЖЕЛ, %	94,1 ± 2,1	66,8 ± 5,4	69,3 ± 4,6
Индекс Тиффно, %	85,2 ± 1,9	60,5 ± 3,8	65,7 ± 4,3
МДА, нмоль/мл	1,36 ± 0,06	1,97 ± 0,07	1,66 ± 0,08
СОД, мкг/г Нб	1,56 ± 0,03	1,19 ± 0,02	1,38 ± 0,04
Каталаза, мкг/г Нб	7,36 ± 0,11	6,32 ± 0,12	6,54 ± 0,14
Витамины:			
С, мг/дл	0,52 ± 0,07	0,48 ± 0,06	0,920 ± 0,06
Е, мг/дл	0,78 ± 0,06	0,70 ± 0,04	0,87 ± 0,05
Щелочная фосфатаза, Ед/л	68,7 ± 1,2	87,3 ± 3,2*	75,4 ± 3,1
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	18,4 ± 0,8	28,5 ± 2,8*	21,3 ± 3,2
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	23,1 ± 1,6	32,7 ± 3,2*	23,3 ± 4,3
γ-глутамилтрансфераза, Ед/л	18,3 ± 0,6	22,6 ± 3,5	19,7 ± 2,6
МДА / СОД	0,87	1,65	1,20
МДА / каталаза	0,18	0,31	0,25
МДА / витамин С	2,6	4,1	1,8
МДА / витамин Е	1,7	2,8	1,9

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми.

Таким образом, на фоне 15-дневного приема больными ХОБЛ повышенных доз витаминов С и Е наблюдалась положительная динамика показателей, отражающих состояние ФВД, антиоксидантного статуса и функционального состояния печени как в период обострения, так и ремиссии заболевания. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение витаминов-антиоксидантов в программу лечения и реабилитации больных ХОБЛ.

Заключение

Развитие ХОБЛ протекает со значительной активацией свободнорадикальных процессов. Состояние антиокислительного статуса пациентов сопряжено со стадией и фазой заболевания. У больных 2-й среднетяжелой стадии организм регулирует продукцию активных форм кислорода и уровень ПОЛ, увеличивая синтез ключевых ферментов антиокислительной системы и повышая общую АОА сыворотки крови. При еще более тяжелом течении ХОБЛ, когда ОФВ₁ падает ниже 50 %_{долж.}, антиокислительная защита организма истощается. Кратковременная 2-недельная интенсивная терапия повышенными дозами природных антиоксидантов — витаминов С и Е — оказывает положительный эффект как в период обострения, так и в период ремиссии заболевания.

Литература

- Макаров В.М. Эпидемиология хронических обструктивных болезней органов дыхания в условиях Республики Саха. Томск; 1995.
- Васильев Е.П., Безродных А.А. Эпидемиология и клиника хронических бронхитов в условиях Севера. В кн.: 3й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. СПб.; 1992.
- Чучалин А.Г., Лещенко И.В., Овчаренко С.И. Определение, классификация и диагностика ХОБЛ. В кн.: Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Атмосфера; 2003. 7–21.
- Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В. и др. Антиоксидантная активность сыворотки крови. Вестн. РАМН 1999; 2: 15–22.
- Величковский Б.Т. Экологическая пульмонология. (Роль свободнорадикальных процессов). Екатеринбург: МНЦ; 2001.
- Величковский Б.Т., Павловская Н.А., Пиктушанская И.Н., Горблянский Ю.Ю. Методы определения влияния фиброгенной пыли на организм в эксперименте и клинике. М.: РГМУ; 2003.
- Гольденберг Ю.М., Кокосов А.Н., Мищенко В.П., Редчиц И.В. Свободно-радикальное окисление в генезе болезней органов дыхания. Пульмонология 1991; 4: 50–55.
- Новожинов В.Г., Белоногов М.А., Теселкин Ю.О. и др. Хронический обструктивный бронхит: некоторые аспекты патогенеза и особенности клинического течения. Тер. арх. 1996; 3: 58–62.
- Bast A. Oxidants and antioxidants in the lung. In: van C.L.A. Hervaarden. et al., eds. COPD: diagnosis and treatment. Amsterdam: Excerpta Medica; 1996. 33–39.
- Кения М.В., Лукаш А.И., Гуськов Е.П. Роль низкомолекулярных антиоксидантов при окислительном стрессе. Успехи соврем. биол. 1993; 113 (4): 456–470.
- Миронова Г.Е., Васильев Е.П., Величковский Б.Т. Хронический обструктивный бронхит в условиях Крайнего Севера. (Значение антиоксидантного статуса и антиоксидантной терапии). Красноярск: ЯНЦ РАМН; 2003.
- Niki E., Noguchi N., Tsuchihashi G., Gotoh N. Interaction among vitamin C, vitamin E and β-carotene. Am. J. Clin. Nutr. 1995; 62: 1381–1385.
- Chan A.C. Partners in defense vitamin E and vitamin C. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1993; 71 (9): 725–731.
- Esterbauer H., Dieber-Rotheneder M., Striegl G., Waey G. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low density lipoprotein. Am. J. Clin. Nutr. 1991; 53: 314S–321S.
- Афонина Г.Б., Бордонос В.Г. Роль свободно-радикального окисления мембранных липидов в развитии иммунной недостаточности и ее коррекция α-токоферолом. Иммунология 1990; 5: 33–35.

Поступила 12.01.05
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-036.12-085