Цитооксидантные характеристики местного фагоцитарноклеточного иммунитета в стадии тяжелого обострения при клинических фенотипах хронической обструктивной болезни легких

В.А.Шестовицкий, Ю.И.Гринштейн, А.В.Максимова

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Информация об авторах

Шестовицкий Владимир Андреевич — д. м. н., профессор кафедры терапии Института последипломного образования Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 264-27-18; e-mail: shestovitzkij@yandex.ru
Гринштейн Юрий Исаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии Института последипломного образования Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 264-27-18; e-mail: grinstein.yi@mail.ru
Максимова Анна Валерьевна — к. м. н., ассистент кафедры терапии Института последипломного образования Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 264-27-18; e-mail: grinstein.yi@mail.ru

Резюме

Повышение эффективности лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ориентировано на цитооксидантные особенности тяжелого обострения и клинические фенотипы этого заболевания. **Цель.** Изучение цитологических и хемилюминесцентных показателей фагоцитирующих клеток индуцированной мокроты и бронхиального смыва у пациентов с инфекционным и неинфекционным типом тяжелого обострения и преимущественным бронхитическим и эмфизематозным фенотипом в стадии стабильного течения ХОБЛ. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 88$: 56 мужчин и 32 женщины; возраст — от 45 до 75 лет) с тяжелым обострением ХОБЛ и разными клиническими фенотипами в стадии стабильного течения. Группу контроля составили практически здоровые лица ($n = 16$). Цитология индуцированной мокроты и люминолзависимая хемилюминесцентная активность фагоцитирующих клеток в бронхоальвеолярных смывах, полученных при фибробронхоскопии, изучалась на стадии тяжелого обострения инфекционного и неинфекционного типа. Оценка спонтанной (СпХЛ) и стимулированной (СтХЛ) хемилюминесценции проводилась на аппаратно-программном комплексе *Chemiluminometer-3604* (СКТБ «Наука», Красноярск, Россия). **Результаты.** У пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ в индуцированной мокроте определено достоверное увеличение числа лейкоцитов, процентного соотношения нейтрофилов и эозинофилов и сниженное процентное соотношение макрофагов и лимфоцитов ($p < 0,05$). При инфекционном типе обострения определялся достоверно более высокий уровень эозинофилов. При достижении стадии стабильного течения число лейкоцитов оставалось достоверно повышенным. Процентное соотношение эозинофилов и макрофагов оказалось достоверно более высоким при бронхитическом фенотипе, а нейтрофилов и лимфоцитов — при эмфизематозном фенотипе ($p < 0,05$). Хемилюминесцентная активность фагоцитирующих клеток у пациентов с обострением ХОБЛ инфекционного типа была достоверно выше таковой при ХОБЛ неинфекционного типа как в фазу обострения (СпХЛ — $10\,049 \pm 1\,828$ у. е. vs $8\,886 \pm 2\,672$ у. е.; СтХЛ — $19\,912 \pm 4\,037$ у. е. vs $10\,751 \pm 1\,354$ у. е.), так и в фазу стабильного течения, ассоциированного с преимущественно бронхитическим или эмфизематозным фенотипом ХОБЛ (СпХЛ — $3\,878 \pm 1\,147$ у. е. vs $2\,335 \pm 1\,277$ у. е.; СтХЛ — $4\,804 \pm 1\,284$ у. е. vs $4\,253 \pm 1\,174$ у. е.), что может быть обусловлено сравнительно более высоким уровнем содержания эозинофилов при инфекционном обострении и преимущественно бронхитическом фенотипе, также участвующих в фагоцитозе и окислительных процессах. **Заключение.** Цитооксидантные характеристики воспаления дыхательных путей и фагоцитарные свойства местного иммунитета различны при инфекционном и неинфекционном типе обострения, а также на стадии тяжелого обострения по сравнению со стадией стабильного течения ХОБЛ. Метод люминолзависимой хемилюминесценции позволяет уверенно определять функциональную активность фагоцитирующих клеток бронхиального содержимого и может быть использован в качестве маркера, уточняющего тип инфекционного или неинфекционного обострения, возникающего на фоне бронхитического или эмфизематозного фенотипа ХОБЛ, а также позволяет точнее оценивать эффективность противовоспалительной терапии. **Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), цитохемилюминесцентные характеристики воспаления, бронхитический и эмфизематозный фенотип ХОБЛ.

Для цитирования: Шестовицкий В.А., Гринштейн Ю.И., Максимова А.В. Цитооксидантные характеристики местного фагоцитарноклеточного иммунитета в стадии тяжелого обострения при клинических фенотипах хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 478–483. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-478-483

Cytological and oxidant characteristics of local cellular immunity in acute severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Vladimir A. Shestovitskiy, Yuriy I. Grinshteyn, Anna V. Maksimova

V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Author information

Vladimir A. Shestovitskiy, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Training, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, tel.: (391) 264-27-18; e-mail: shestovitzkij@yandex.ru

Yuriy I. Grinshteyn, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Training, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, tel.: (391) 264-27-18; e-mail: grinstein.yi@mail.ru
Anna V. Maksimova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Training, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, tel.: (391) 264-27-18; e-mail: grinstein.yi@mail.ru

Abstract

The purpose of this study was to investigate cytologic and chemiluminescence (ChL) parameters of phagocytes in induced sputum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of patients with severe acute exacerbation of COPD (AECOPD). **Methods:** Eighty-eight patients aged 45 to 75 years (56 males and 32 females) with severe AECOPD were included in the study. The control group included 16 healthy individuals. Cytological examination of induced sputum was done. The luminol-dependent ChL of BALF phagocytes obtained during bronchoscopy was investigated. **Results:** Leukocyte cell count and neutrophil/eosinophil ratio were increased and macrophages/lymphocyte ratio was decreased in induced sputum ($p < 0.05$). Exacerbations of infectious etiology were characterized by higher eosinophil count. Leukocyte cell count has been still significantly increased after resolution of the exacerbation. Eosinophil/macrophage ratio was significantly higher in bronchitis phenotype and neutrophil/lymphocyte ratio was higher in emphysema phenotype ($p < 0.05$). Phagocyte ChL in patients with AECOPD of infectious etiology was significantly higher compared to that in patients with AECOPD of other etiologies, both in exacerbation (spontaneous ChL, $10,049 \pm 1,828$ vs $8,886 \pm 2,672$; induced ChL, $19,912 \pm 4,037$ vs $10,751 \pm 1,354$, respectively) and in stable state (spontaneous ChL, $3,878 \pm 1,147$ vs $2,335 \pm 1,277$; induced ChL, $4,804 \pm 1,284$ vs $4,253 \pm 1,174$, respectively). This could be due to a relatively high eosinophil count in AECOPD of non-infectious etiology and in the bronchitis phenotype of COPD; eosinophils could contribute to phagocytosis and oxidative mechanisms. **Conclusion.** Cytological and oxidant characteristics of the airway inflammation and phagocyte-related features of the local immunity are thought to be different in AECOPD of infectious compared to non-infectious etiology and in exacerbation compared to the stable state. The luminol-dependent ChL could reliably assess phagocyte functional activity in the airway material. This method could be proposed to distinguish between infectious vs non-infectious etiologies of AECOPD in patients with bronchitis phenotype or emphysema phenotype and to evaluate the efficacy of anti-inflammatory treatment.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chemiluminescence, inflammation, cytology, bronchitis phenotype, emphysema phenotype.

For citation: Shestovitskiy V.A., Grinshteyn Yu.I., Maksimova A.V. Cytological and oxidant characteristics of local cellular immunity in acute severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 478–483 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-478-483

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в современной концепции — это воспалительное заболевание с легочными и системными эффектами, характеризующееся ограничением воздушного потока, нарушением газообмена, гиперинфляцией легких и снижением эффективности дыхательных мышц [1]. В течение многих лет существует разделение пациентов с ХОБЛ на 2 основных фенотипа: бронхитический («синие отечники») и эмфизематозный («розовые пыхельщики»). При нестабильном течении ХОБЛ сложно выделить бронхитический или эмфизематозный фенотип ХОБЛ в чистом виде (правильнее было бы говорить о преимуществе того или иного фенотипа заболевания) [2]. Тем не менее клинические фенотипы имеют определенное значение как при обострении, так и при стабильном течении ХОБЛ [3, 4]. Бронхитический фенотип ХОБЛ чаще ассоциируется с инфекционным типом обострения и характеризуется нарастанием воспалительного синдрома с повышением температуры тела, усилением кашля, увеличением количества, вязкости и гнойности мокроты, ростом острофазовых показателей крови (увеличение числа лейкоцитов с нарастанием незрелых форм, повышение скорости оседания эритроцитов, уровня α_2 -глобулинов, С-реактивного протеина). Эмфизематозный фенотип проявляется преимущественным вздутием легких с образованием т. н. «воздушных ловушек» на выдохе, прогрессирующим нарастанием одышки, усилением внелегочных проявлений ХОБЛ (слабость, усталость, головная боль, плохой сон, депрессия), может сопровождаться нарастающим удушьем по типу обострения бронхиальной астмы и чаще ассоциируется с неинфекционным типом обострения. Бронхитический фенотип при стабильном течении ХОБЛ характеризуется преобладанием признаков бронхита (хронический кашель, выделение мокро-

ты, наиболее выраженное по утрам, медленно развивающаяся одышка). Эмфизема в этом случае менее выражена. При эмфизематозном фенотипе, наоборот, эмфизема является ведущим патологическим проявлением, одышка преобладает над кашлем и быстро прогрессирует. Однако в реальной клинической практике остаются известные трудности как в получении информативного материала для диагностики клинических типов обострения, так и для верификации отдельных фенотипов в стадии стабильного течения ХОБЛ [2, 5].

Целью исследования явилось изучение цитологических и хемилюминесцентных показателей фагоцитирующих клеток индуцированной мокроты и бронхиального смыва у пациентов с инфекционным и неинфекционным типом тяжелого обострения и преимущественным бронхитическим и эмфизематозным фенотипом в стадии стабильного течения ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ($n = 88$: 56 мужчин и 32 женщины; возраст — от 45 до 75 лет) с тяжелым обострением ХОБЛ и показаниями к госпитализации [1]. В 1-ю группу включены пациенты ($n = 50$) с инфекционным типом обострения, ассоциированного на стадии стабильного течения с преимущественным бронхитическим фенотипом. Этот фенотип ХОБЛ диагностировался при наличии бронхита с выраженным кашлем и обильной гнойной мокротой на фоне синюшных теплых кожных покровов, повышенного питания и отека синдрома разной степени выраженности. Верификация инфекционного типа обострения ХОБЛ дополнялась лабораторными показателями исследования крови и мокроты [6]. Лица с неинфекционным ти-

пом тяжелого обострения и ассоциированной с преимущественным эмфизематозным клиническим фенотипом составили 2-ю группу ($n = 38$). В этой группе обострение ХОБЛ характеризовалось прогрессивно нарастающей одышкой в покое, развитием астматического удушья, отсутствием визуально определяемого цианоза, холодными конечностями и кашлем со скудной слизистой мокротой. По клиническим и лабораторным признакам наличие выраженного обострения инфекционного процесса в нижних дыхательных путях у этих пациентов не выявлено. Верификация бронхитического и эмфизематозного фенотипа в стадии стабильного течения ХОБЛ дополнялась данными рентгенологического обследования органов грудной клетки, включая компьютерную томографию (КТ) [4]. Определение достижения стадии стабильного течения и критериев выписки из стационара осуществлялись в соответствии с рекомендациями *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) и Федеральными рекомендациями Российского респираторного общества по диагностике и лечению ХОБЛ [1, 2]. Группу контроля составили практически здоровые лица ($n = 16$) без выявленной патологии органов дыхания, что было подтверждено клинико-лабораторными и инструментальными данными.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Диагностика и лечение поступивших пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ проводилась в палате интенсивной терапии пульмонологического отделения. Назначались повторные небулайзерные ингаляции β_2 -агонистов быстрого действия (фенотерол, сальбутамол) или комбинация β_2 -агониста с антихолинергическим препаратом (фенотерол + ипратропия бромид). Одновременно осуществлялась ингаляция кислорода через назальные канюли до достижения сатурации кислородом $> 90\%$ [2, 7]. Пациентам, не отвечающим на терапию бронходилататорами, дополнительно назначался системный глюкокортикостероид преднизолон: парентерально — в дозе 5–6 мг на 1 кг массы тела и перорально — в дозе 0,5–1,0 мг на 1 кг массы тела. В группе пациентов с преимущественным инфекционным обострением ХОБЛ и гнойным бронхитом дополнительно проводилась эмпирическая антибактериальная терапия коротким курсом (7–10 дней) с использованием аминопенициллинов с клавулановой кислотой, цефалоспоринов III поколения в сочетании с макролидами или в виде монотерапии респираторными фторхинолонами. В группе пациентов с преимущественно неинфекционным тяжелым обострением ХОБЛ и отсутствием выраженных проявлений гнойного бронхита, но при низких показателях функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду $< 40\text{--}50\%$ долж.) также использовались антибактериальные препараты, чаще — защищенные

аминопенициллины (амоксциллин / клавуланат), современные макролиды (азитромицин), цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) [1, 2, 5].

Материалом для цитологического исследования фагоцитирующих клеток послужила индуцированная мокрота, полученная с использованием гипертонических солевых растворов. Подсчет цитоза осуществлялся пробирочным методом в камере Горяева, подготовленные мазки окрашивались по методу Романовского–Гимзе. На 500 клетках мазка определялось процентное соотношение отдельных клеточных элементов (эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, базофилов).

Хемилюминесцентная активность фагоцитирующих клеток изучалась в жидкости бронхиального смыва, полученного при фибробронхоскопии в утренние часы, натошак под местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина с использованием фибробронхоскопа фирмы *Olympus* (Япония). Через аспирационный канал бронхоскопа в сегментарный бронх вводился стерильный изотонический раствор натрия хлорида (10 мл). При аспирации получено 5–8 мл жидкости бронхиального смыва. Для получения клеточной суспензии проводились фильтрация, отмывание клеток, повторное центрифугирование и ресуспендирование в растворе Хенкса. Концентрация фагоцитов (альвелярные макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы) в суспензии доводилась до 2 млн / мл. Принцип хемилюминесцентного биотестирования заключался в автоматической регистрации квантов света, излучаемого фагоцитами при метаболизме активных форм кислорода. Тестирование проводилось в 2 параллельных пробах: спонтанной (СпХЛ) — естественная продукция активных форм кислорода фагоцитами) и стимулированной (СтХЛ) зимозаном хемилюминесценции — интенсивность свечения клеток в активированном состоянии). Поскольку амплитуда хемилюминесцентного ответа нефагоцитирующих клеток крайне мала, их значимость в полученных результатах не учитывалась. Реакционная смесь для хемилюминесцентной реакции состояла из 40 мкл пулловой донорской сыворотки группы АВ0 (IV), 100 мкл люминола в концентрации 10^{-5} М, 350 мкл раствора Хенкса и 500 мкл клеточной суспензии (концентрация фагоцитов в пробе — 1 млн / мл). Оценка СпХЛ и СтХЛ проводилась в течение 90 мин на РС-управляемом 36-канальном аппаратно-программном комплексе *Chemilumino-meter-3604* (СКТБ «Наука», Красноярск, Россия). Определялся максимум интенсивности хемилюминесцентного свечения [8–10]. Забор материала для исследования выполнялся в первые 2–3 суток госпитализации и при достижении стадии стабильного течения ХОБЛ (через 2–3 нед. стационарного лечения).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием стандартного пакета программ *Statistica 6,0*. Описательная статистика представлена средними значениями и стандартными ошибками среднего ($M \pm m$). Значимость различий для независимых выборок анализировалась с помощью t -критерия Стьюдента для связанных выбо-

рок. В частности при исследовании хемилюминесцентной активности проверка проводилась с помощью Т-критерия Уилкоксона. Уровень отвержения нулевой гипотезы принят при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клеточный состав цитогаммы индуцированной мокроты при инфекционном и неинфекционном типах тяжелого обострения ХОБЛ представлен в табл. 1. Количество лейкоцитов в 1 мл индуцированной мокроты у пациентов с разными типами тяжелого обострения ХОБЛ достоверно не различалось, однако статистически значимо превышало таковое в контрольной группе — $5,8 \pm 1,8 \times 10^6$ клеток — у пациентов с инфекционным и $5,3 \pm 1,2 \times 10^6$ клеток — при неинфекционном типе обострения ($p > 0,05$) vs $1,46 \pm 0,15 \times 10^6$ клеток в контрольной группе ($p < 0,05$). Если у представителей контрольной группы в цитогамме индуцированной мокроты преобладали макрофаги, то у пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ наблюдалось уменьшение числа макрофагов и лимфоцитов при значительном повышении количества микрофагов (нейтрофилов и эозинофилов). При этом у пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ инфекционного типа отмечалось статистически значимое увеличение количества нейтрофилов и эозинофилов по сравнению с группой пациентов с обострением неинфекционного типа ($p < 0,05$; см. табл. 1).

Цитогамма индуцированной мокроты после проведенного лечения тяжелого инфекционного обострения ХОБЛ при наличии бронхитического

фенотипа по достижении стабильного состояния характеризовалась статистически значимым увеличением количества лейкоцитов в сравнении с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ, а также при сравнении показателей данных фенотипов с аналогичными показателями в контрольной группе.

Процентное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов в лейкограмме индуцированной мокроты оказалось достоверно более высоким преимущественно при эмфизематозном фенотипе, а эозинофилов и макрофагов — преимущественно при бронхитическом фенотипе ХОБЛ в стадии стабильного течения ($p < 0,05$; табл. 2).

При изучении хемилюминесцентной активности фагоцитирующих клеток в жидкости бронхиального смыва получены следующие результаты: выявлены статистически значимые различия как в стадии тяжелого обострения инфекционного и неинфекционного типа, так и в стадии стабильного течения, ассоциированного с преимущественным бронхитическим или эмфизематозным фенотипом ХОБЛ. Хемилюминесцентная активность фагоцитирующих клеток в группе больных с инфекционным типом тяжелого обострения была достоверно выше как в стадии обострения (СпХЛ — $10\,049 \pm 1\,828$ у. е. vs $8\,886 \pm 2\,672$ у. е.; СтХЛ — $19\,912$ у. е. $\pm 4\,037$ vs $10\,751 \pm 1\,354$ у. е.), так и в стадии стабильного течения у пациентов с преимущественным бронхитическим фенотипом ХОБЛ (СпХЛ — $3\,878 \pm 1\,147$ у. е. vs $2\,335 \pm 1\,277$ у. е.; СтХЛ — $4\,804 \pm 1\,284$ у. е. vs $4\,253 \pm 1\,174$ у. е.) (табл. 3, 4).

Данный феномен, вероятно, обусловлен достоверно более высоким уровнем содержания эозинофилов в индуцированной мокроте при инфекцион-

Таблица 1
Показатели цитогаммы индуцированной мокроты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стадии тяжелого обострения ($M \pm m$)

Table 1
A cytogram of the induced sputum in patients with severe AECOPD ($M \pm SE$)

Тип обострения ХОБЛ	Число пациентов, n	Количество лейкоцитов, $\times 10^6$ / мл	Нейтрофилы, %	Эозинофилы, %	Макрофаги, %	Лимфоциты, %	Базофилы, %
Инфекционный	50	$5,8 \pm 1,8^*$	$70,9 \pm 2,5^*$	$4,5 \pm 1,5^*$	$20,0 \pm 2,2^*$	$4,1 \pm 0,5^*$	$0,190 \pm 0,060$
Неинфекционный	38	$5,3 \pm 1,2^*$	$73,5 \pm 2,6^*$	$2,6 \pm 0,8^*$	$19,7 \pm 2,3^*$	$4,2 \pm 0,5^*$	$0,26 \pm 0,09$
p		$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
Здоровые лица	16	$1,46 \pm 0,15$	$5,6 \pm 1,0$	$0,18 \pm 0,10$	$83,6 \pm 1,4$	$10,3 \pm 1,4$	$0,25 \pm 0,10$

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля (здоровые лица).

Таблица 2
Показатели цитогаммы индуцированной мокроты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стадии стабильного течения ($M \pm m$)

Table 2
A cytogram of the induced sputum in patients with stable COPD ($M \pm SE$)

Фенотип ХОБЛ	Число пациентов, n	Количество лейкоцитов, $\times 10^6$ / мл	Нейтрофилы, %	Эозинофилы, %	Макрофаги, %	Лимфоциты, %	Базофилы, %
Бронхитический	50	$5,3 \pm 1,2^*$	$66,1 \pm 2,5^*$	$5,6 \pm 1,2^*$	$28,8 \pm 5,8^*$	$4,5 \pm 0,6^*$	$0,26 \pm 0,09$
Эмфизематозный	38	$4,5 \pm 0,7^*$	$69,8 \pm 2,0^*$	$1,6 \pm 0,3^*$	$23,3 \pm 2,1^*$	$5,1 \pm 0,7^*$	$0,20 \pm 0,09$
p		$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,5$	$< 0,5$
Здоровые лица	16	$1,46 \pm 0,15$	$5,6 \pm 1,0$	$0,18 \pm 0,10$	$83,6 \pm 1,4$	$10,3 \pm 1,4$	$0,25 \pm 0,10$

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля (здоровые лица).

Таблица 3

Хемилюминесцентная активность фагоцитирующих клеток бронхиального смыва у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стадии тяжелого обострения ($M \pm m$)

Table 3

Chemiluminescence parameters of phagocytes in BALF in patients with severe AECOPD ($M \pm SE$)

Тип обострения ХОБЛ	Число пациентов, n	СпХЛ, у. е.	СтХЛ, у. е.
Инфекционный	50	10 049 $\pm$ 1 828*	19 912 $\pm$ 4 037*
Неинфекционный	38	8 886 $\pm$ 2 672 *	10 751 $\pm$ 1 354*
p		< 0,05	< 0,05
Здоровые лица	16	566 $\pm$ 124	608 $\pm$ 228

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СпХЛ – спонтанная, СтХЛ – стимулированная хемилюминесценция; * – $p < 0,05$ – при сравнении с группой контроля (здоровые лица).

Notes. *, $p < 0.05$ compared to the control group (healthy individuals).

Таблица 4

Хемилюминесцентная активность фагоцитирующих клеток бронхиального смыва у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стадии стабильного течения ($M \pm m$)

Table 4

Chemiluminescence parameters of phagocytes in BALF in patients with stable COPD ($M \pm SE$)

Фенотип ХОБЛ	Число пациентов, n	СпХЛ, у. е.	СтХЛ, у. е.
Бронхитический	50	3 878 $\pm$ 1 147*	4 804 $\pm$ 1 284*
Эмфизематозный	38	2 335 $\pm$ 1 277*	4 253 $\pm$ 1 174*
p		< 0,05	< 0,05
Здоровые лица	16	566 $\pm$ 124	608 $\pm$ 228

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СпХЛ – спонтанная, СтХЛ – стимулированная хемилюминесценция; * – $p < 0,05$ – при сравнении с группой контроля (здоровые лица).

Notes. *, $p < 0.05$ compared to the control group (healthy individuals).

ном обострении бронхитического фенотипа ХОБЛ (см. табл. 1, 2). Это подтверждает значимое участие в фагоцитозе и оксидативных процессах воспаления не только нейтрофилов, но и эозинофилов. Эозинофилы образуют такие медиаторы, как лейкотриен С₄, вызывающий сокращение гладких мышц дыхательных путей, привлекающий воспалительные клетки и увеличивающий образование мокроты не только у больных бронхиальной астмой, что имеет убедительную доказательную базу [5, 9], но и у больных с преимущественным бронхитическим фенотипом ХОБЛ. В целом на фоне достигнутых критериев стабильного течения хемилюминесцентные показатели фагоцитирующих клеток бронхиального смыва оставались статистически значимо повышенными в группе больных как с эмфизематозным, так и с бронхитическим фенотипом ХОБЛ ($p < 0,05$; см. табл. 4), что свидетельствует о замедленном обратном развитии воспалительного процесса в бронхах. Можно констатировать наличие резидуальной активности фагоцитирующих клеток, сохраняющейся после достижения критериев стабильного течения ХОБЛ, ибо генерация активных форм кислорода является важным защитным механизмом, лежащим в основе неспецифического иммунитета [11].

Заключение

Таким образом, изученные фагоцитарные особенности индуцированной мокроты и бронхиального смыва свидетельствуют о том, что цитооксидантные маркеры воспалительного процесса в бронхах после достижения стадии стабильного течения ХОБЛ и рекомендованных критериев выписки из стационара [1] остаются статистически значимо повышенными. Это подтверждает необходимость продолжения лечебных и реабилитационных мероприятий в соответствии с федеральными рекомендациями по индивидуальному выбору базисной терапии ХОБЛ [2]. Полученные данные могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических маркеров при верификации инфекционного и неинфекционного типов тяжелого обострения, а в стабильном состоянии – для уточнения фенотипа ХОБЛ (бронхитический или эмфизематозный) с целью наиболее оптимального выбора проводимой терапии.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2014). http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jan23.pdf
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; (3): 15–35. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
3. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013; (2): 9–15.
4. Авдеев С.Н. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии. *Consilium Medicum*. 2010; (1): 23–28.
5. Мэкскел Н., Миллер Э. Руководство по респираторной медицине. Пер. с англ. под ред. С.Н.Авдеева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 120–159.
6. Benfield T., Lange P., Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest*. 2008; 134 (1): 46–53. DOI: 10.1378/chest.07-2933.
7. Гринштейн Ю.И., ред. Клиническая пульмонология. Красноярск: КрасГМУ; 2010: 132.
8. Гринштейн Ю.И., Шестовицкий В.А., Кулигина-Максимова А.В. Клиническое значение цитологической характеристики воспаления бронхов при обструктивных болезнях легких. *Терапевтический архив*. 2004; 76 (3): 36–39.
9. Гринштейн Ю.И., Шестовицкий В.А., Максимова А.В. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012; (1): 126–128.
10. Шестовицкий В.А., Гринштейн Ю.И., Кулигина-Максимова А.В. Цитооксидантные маркеры воспаления

у больных с тяжелыми формами обструктивной патологии легких. *Пульмонология*. 2003; (3): 31–36.

11. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания. *Пульмонология*. 2012; (1): 5–10. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10

Поступила 14.11.15

References

1. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2014). http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jan23.pdf
2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–35 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54
3. Avdeev S.N., Aisanov E.R., Arhipov V.V. et al. Consensus guidelines on the rational treatment choice in asthma and chronic obstructive pulmonary disease considering the disease phenotype and a role of the small airways. Atmosphere. *Pul'monologiya i allergologiya*. 2013; (2): 9–15. (in Russian).
4. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: distinguishing the therapy. *Consilium Medicum*. 2010; (1): 23–28 (in Russian).
5. Maskell N., Millar E. Respiratory Medicine. Translated from English (ed. by Avdeev S.N.). Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 120–159 (in Russian).
6. Benfield T., Lange P., Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest*. 2008; 134 (1): 46–53. DOI: 10.1378/chest.07-2933.
7. Grinshtein Yu.I., ed. Clinical Pulmonology. Krasnoyarsk: KrasGMU; 2010: 132 (in Russian).
8. Grinshteyn Yu.I., Shestovitskiy V.A., Kuligina-Maksimova A.V. A clinical role of cytologic characteristic of bronchial inflammation in the obstructive lung diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004; 76 (3): 36–39 (in Russian).
9. Grinshteyn Yu.I., Shestovitskiy V.A., Maksimova A.V. Differential diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; (1): 126–128 (in Russian).
10. Shestovitskiy V.A., Grinshteyn Yu.I., Kuligina-Maksimova A.V. Cytological and oxidant inflammation markers in patients with severe obstructive lung diseases. *Pul'monologiya*. 2003; (3): 31–36 (in Russian).
11. Soodaeva S.K. Free radical mechanisms of injury in the respiratory diseases. *Pul'monologiya*. 2012; (1): 5–10 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10.

Received November 14, 2015