

УДК: 61

МОЛЕКУЛЫ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ
(краткое сообщение)

О.Н. БОРИСОВА*, Е.А. БЕЛЯЕВА*, Р.В. КУПЕЕВ**

*Тулский государственный университет, медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028, Россия

**ООО «Аирмед», ул. Павла Корчагина, 10, Москва, 129626, Россия

Аннотация. В кратком сообщении приведены авторские результаты исследования молекул клеточной адгезии (молекул межклеточной адгезии 1 типа, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа), эндотелина-1, маркеров системного воспаления (фибриногена, интелейкина-8, С-реактивного белка) у 56 больных хронической обструктивной болезнью легких – на фоне их лечения в соответствии с Федеральными рекомендациями (в сочетании с ангиопротектором сулодексидом и без него). Получены достоверные результаты участия эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронической обструктивной болезни легких, возможности и целесообразности применения ангиопротекторов в течение года с убедительным положительным эффектом.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, молекулы клеточной адгезии, ангиопротекторы, сулодексид

MOLECULES OF CELLULAR ADHESION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE
(brief report)

O.N. BORISOVA*, E.A. BELYAEVA*, R.V. KUPEEV**

*Tula State University, Medical Institute, Boldin Str., 128, Tula, 300028, Russia

**Airmed LLC, Pavel Korchagin Str., 10, Moscow, 129626, Russia

Abstract. This brief report presents the authors' results of the study of cell adhesion molecules (type 1 intercellular adhesion molecules, adhesion molecules of type 1 vascular endothelium), endothelin-1, markers of systemic inflammation (fibrinogen, interleukin-8, C-reactive protein) in 56 patients with chronic obstructive disease lungs - against the background of their treatment in accordance with the Federal recommendations (in combination with sulodexide angioprotector and without it). The reliable results of the involvement of endothelial dysfunction in the progression of chronic obstructive pulmonary disease, the possibility and feasibility of using angioprotectors during the year with a convincing positive effect have been obtained.

Key words: chronic obstructive lung disease, cell adhesion molecules, angioprotectors, sulodexide

Введение. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) к 2020 г. займет 3-е место по наносимому болезнями в общемировом масштабе ущербу, тем самым став одним из распространенных видов патологии человека и будет одной из главных причин смертельных исходов. Отмечается тенденция роста частоты заболеваемости ХОБЛ, неудовлетворительные результаты лечения и профилактики из-за запоздалой диагностики [2, 6]. Все больше исследований посвящается коморбидности при ХОБЛ [5, 8].

Эндотелийзависимые механизмы при воспалении, активирующем эндотелий, приводят к тканевой и клеточной гипоксии, повышению сосудистой проницаемости, гиперпродукции свободных радикалов, прогрессированию воспаления и повреждению тканей. Активация эндотелия сменяется эндотелиальной дисфункцией (ЭД), которая в патогенезе ХОБЛ играет определенную роль и наблюдается при начальных признаках воспаления, способствуя нарушению регуляции циркуляции лейкоцитов, нарушая их миграцию из капилляров в легочную паренхиму с выделением провоспалительных медиаторов, веществ, способствующих деструкции нейтрофильной эластазы [3, 4, 10].

Гетерогенная группа белков, сопряженных с плазматической мембраной, получила название молекул клеточной адгезии (селектины, интегрины и пр.), у которых установлено не только свойство активации эндотелия, но и способность влияния на иммунный ответ. Экспрессия их усиливается провоспалительными цитокинами, свободными радикалами, оксидом азота, лейкотриенами и др.[1, 7]. Различают молекулы межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1 – intercellular adhesion molecule type 1, CD54), молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1 – vascular adhesion molecule type 1, CD106) и их растворимые формы (sICAM-1 и sVCAM-1), относящиеся к иммуноглобулинам. Лигандами молекул адгезии

являются интегрин, локализующиеся на мембранах лейкоцитов [9]. Представлялось целесообразным установить значимость молекул клеточной адгезии в патогенезе ХОБЛ и возможность их использования как маркера динамики воспалительного процесса в бронхах.

Цель работы – выявить динамику молекул клеточной адгезии при нетяжелых формах ХОБЛ, возможность коррекции воспаления ангиопротекторными препаратами. Определить целесообразность определения молекул клеточной адгезии для контроля эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 56 больных (все мужчины) с установленным диагнозом ХОБЛ 1-2 стадии (*GOLD 1*, 2014) в стадии обострения, которые составили 2 группы (контрольную – 21 человек и основную – 35 человек), в которых лечение осуществлялось в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ (2014 г.). Пациентам второй (основной) группы дополнительно к стандартному лечению был назначен ангиопротектор *сулодексид* в дозе 600 ЛЕ в сутки в течение 14 дней, затем перорально 250 ЛЕ 2 раза в день. *Сулодексид* подавляет активность фактора Ха, усиливает синтез простаглицлина, уменьшает уровень фибриногена в плазме крови, стимулирует фибринолиз – повышает уровень плазминогена, снижает содержание в крови его ингибитора. Ангиопротекторный эффект обусловлен восстановлением структуры и функции эндотелиальных клеток, нормализацией отрицательного заряда пор базальной мембраны эндотелия, улучшением реологических свойств крови, уменьшением ее вязкости, подавлением пролиферации клеток мезангиума, уменьшением толщины базальной мембраны. Эта схема повторялась через полгода. Всем пациентам в начале исследования, через 14 дней и через год проводилось повторное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Осуществлялась оценка клинического состояния пациентов, толерантность к физической нагрузке, определение *функции внешнего дыхания* (ФВД). Состояние функции эндотелия оценивалось содержанием в сыворотке крови *эндотелина-1* (ЭТ-1), *фактора роста эндотелия* (*VEGF-A*). Взаимодействие лейкоцитов и эндотелия определялось уровнем молекул *межклеточной адгезии* (*ICAM-1*), молекул *адгезии сосудистого эндотелия 1 типа* (*VCAM-1*). Интенсивность системного воспаления контролировалась концентрацией интерлейкина (ИЛ-8), С-реактивного белка, фибриногена.

Данные обрабатывались при помощи прикладных статистических программ «*Statistica for Windows*» V. 7.0

Результаты и их обсуждение. Исследуемые группы были сопоставимы по полу (мужчины) и возрасту: в 1 группе (в годах) – $57,24 \pm 0,83$, во 2 группе – $58,11 \pm 0,65$. Частота обострений в 1 гр. – $2,63 \pm 0,54$, во 2-й – $2,81 \pm 1,44$. Изучение показателей ФВД показало наличие обструктивных изменений в обеих группах. ОФВ1 (в%) – в 1 гр. – $42,9 \pm 1,8$ и во 2-й группе – $43,1 \pm 1,27$.

В обеих группах при исходном обследовании выявлено повышение концентрации ЭТ-1 (в фмоль/мл) – до $2,59 \pm 0,13$ и $2,76 \pm 0,05$; *VCAM-1* (в нг/мл) – до $1375 \pm 13,64$ и $1372 \pm 11,68$; *ICAM-1* (в нг/мл) – до $849 \pm 12,33$ и $851,26 \pm 14,36$; снижение концентрации *VEGF-A* (в нг/мл) до $461,74 \pm 24,53$ и $481,59 \pm 34,11$.

Через 14 дней лечения установлено достоверное ($p < 0,05$) снижение концентрации ЭТ-1 в обеих группах – до $2,14 \pm 0,11$ и $1,78 \pm 0,10$; *VCAM-1* – до $1250,12 \pm 23,17$ и $1153 \pm 22,54$; *ICAM-1* – до $810,14 \pm 13,62$ и $735,11 \pm 11,74$.

Через год отмечалось существенное улучшение всех показателей в основной, 2-й группе – на фоне приема курсов *сулодексида*.

Выявлено снижение концентрации ЭТ-1 (в фмоль/мл) – до $1,42 \pm 0,10$ (в контроле – $1,84 \pm 0,13$); *VCAM-1* (в нг/мл) – до $1024,55 \pm 3,79$ (в контроле – $1274,16 \pm 21,66$); *ICAM-1* – до $703,82 \pm 4,1$ (в контроле – $716,64 \pm 38,21$).

При исследовании установлен положительный эффект лечения, особенно в основной группе с проведением курсов *сулодексида*. При анализе показателей системного воспаления установлена достоверная позитивная динамика содержания СРБ (в мг/л), ИЛ-8 (в пг/мл), фибриногена (в г/л).

При первичном обследовании содержание СРБ в 1 группе – $49,82 \pm 0,34$; через 14 дней – $31,52 \pm 0,29$; через год – $12,2 \pm 0,31$. Во 2 группе – $51,23 \pm 0,41$; через 14 дней – $27,36 \pm 0,18$; через год – $7,45 \pm 0,14$. ($p < 0,05$)

Содержание фибриногена при исходном исследовании составило в 1 группе – $6,37 \pm 0,38$; через 14 дней – $4,65 \pm 0,38$; через год – $4,16 \pm 0,23$. Во 2 группе колебания фибриногена составили: исходно – $6,98 \pm 0,53$; через 14 дней – $3,86 \pm 0,17$; через год – $3,42 \pm 0,11$. ($p < 0,05$)

При первичном обращении содержание ИЛ-8 было в 1 группе – $302,12 \pm 26,21$; через 14 дней – $271,24 \pm 29,33$; через год – $265,71 \pm 22,31$. Во 2 группе – $304,44 \pm 23,15$; через 14 дней – $246,43 \pm 23,57$; через год – $224,88 \pm 31,12$. ($p < 0,05$).

Таким образом, прогрессирование системного воспаления в результате адекватного лечения, было остановлено в обеих группах. Однако, во 2 группе результаты были более убедительны, что свидетельствует о целесообразности применения ангиопротекторов при лечении ХОБЛ.

Заключение. Получены достоверные результаты участия эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронической обструктивной болезни легких. При контрольных исследованиях через 14 дней и через год – показаны возможность и целесообразность применения ангиопротектора сулодексида в течение года с убедительным положительным эффектом.

Литература

1. Гилязова Г.И., Мухорамова И.С., Руденко Ю.А., Корой П.В. Роль молекул адгезии в иммунном ответе // Вестник молодого ученого. 2012. № 2. С. 21–27.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. под ред. Белевского А.С. М.: Российское респираторное общество, 2014. 92 с.
3. Молчанова Л.В. Системный воспалительный ответ и молекулы адгезии // Общая реаниматология. 2005. Т. 1, № 1. С. 54–59.
4. Москалец О.В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии // ТМЖ. 2018. № 2. С. 21–25.
5. Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью в сочетании с артериальной гипертензией // Современная онкология. 2015. № 11. С. 8.
6. Пульмонология. Национальное руководство / Чучалин А.Г., Овчаренко С.И., Абросимов В.Н., Авдеев С.Н., Авдеева О.Е., Айсанов З.Р., Амелина Е.Л., Ананьева Л.П., Архипов В.В., Архипова Д.Е., Бабак С.Л., Баранов А.А., Белевский А.С., Бобков Е.В., Васильева Н.В., Васильева О.С., Визель А.А., Горбунова М.В., Емельянов А.В., Заремба С.В. [и др.] Москва, 2016.
7. Терехов И.В., Хадарцев А.А., Никифоров В.С., Бондарь С.С. Функциональное состояние клеток цельной крови при внебольничной пневмонии и его коррекция СВЧ-излучением // Фундаментальные исследования. 2014. № 10-4. С. 737–741.
8. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Волчков В.А., Привалова Е.В., Шумилов А.А., Гичкин А.Ю. Клиническая эффективность ангиопротекторной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких с гипертонической болезнью // Врач. 2016. № 7. С. 41–45.
9. Khongphatthanayothin A., Phumaphuti P., Thongchaiprasit K., Poovorawan Y. Serum levels of sICAM-1 and sE-selectin in patients with dengue virus infection // Jpn. J. Infect. Dis. 2006. Vol. 59, №3. P. 186–188.
10. Yang X., Chang Y., Wei W. Endothelial dysfunction and inflammation: immunity in rheumatoid arthritis // Mediators Inflamm. 2016. DOI: 10.1155/2016/6813016.

References

1. Gilyazova GI, Muhoramova IS, Rudenko YUA, Koroj PV. Rol' molekul adgezii v immunnom otvete [Role of adhesion molecules in them-munna response]. Vestnik mladogo uchenogo. 2012;2:21-7. Russian.
2. Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih (peresmotr 2014 g.) [Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2014 revision)]. Per. s angl. pod red. Belevskogo AS. Moscow: Rossijskoe respiratornoe obshchestvo; 2014. Russian.
3. Molchanova LV. Sistemnyj vospalitel'nyj otvet i molekuly adgezii [Systemic inflammatory response and adhesion molecules]. Obshchaya reanimatologiya. 2005;1(1):54-9. Russian.
4. Moskalec OV. Molekuly kletочноj adgezii ICAM-1 i VCAM-1 pri infekcionnoj patologii [cell adhesion Molecules ICAM-1 and VCAM-1 in infectious PA-politology de partment]. TMZH. 2018;2:21-5. Russian.
5. Ovcharenko SI, Nersesyan ZN. Sistemnoe vospalenie i ehndotelial'naya disfunkciya u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu v sochetanii s arterial'noj gipertenziej [Systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive disease in combination with arterial hypertension]. Sovremennaya onkologiya. 2015;11:8. Russian.
6. Chuchalin AG, Ovcharenko SI, Abrosimov VN, Avdeev SN, Avdeeva OE, Ajsanov ZR, Amelina EL, Anan'eva LP, Arhipov VV, Arhipova DE, Babak SL, Baranov AA, Belevskij AS, Bobkov EV, Vasil'eva NV, Vasil'eva OS, Vizel' AA, Gorbunova MV, Emel'yanov AV, Zarembo SV, et al. Pul'monologiya. Nacional'noe rukovodstvo [Pulmonology. National leadership]. Moscow; 2016. Russian.
7. Terekhov IV, Hadarcev AA, Nikiforov VS, Bondar' SS. Funkcional'noe sostoyanie kle-tok cel'noj krovi pri vnebol'nichnoj pnevmonii i ego korrekciya SVCH-izlucheniem [the Functional state of cellular current whole blood with community-acquired pneumonia and its correction of microwave radiation]. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;10-4:737-41. Russian.
8. Titova ON, Kuzubova NA, Volchokov VA, Privalova EV, SHumilov AA, Gichkin AYU. Klinicheskaya ehffektivnost' angioprotekturnoj terapii u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih s giper-

tonicheskoj bolezni [the Clinical efficacy of the angioprotective therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease with hypertensive disease]. Vrach. 2016;7:41-5. Russian.

9. Khongphatthanayothin A, Phumaphuti P, Thongchaiprasit K, Poovorawan Y. Serum levels of sICAM-1 and sE-selectin in patients with dengue virus infection. Jpn. J. Infect. Dis. 2006;59(3):186-8.

10. Yang X, Chang Y, Wei W. Endothelial dysfunction and inflammation: immunity in reumathoid arthritis. Mediators Inflamm; 2016. DOI: 10.1155/2016/6813016.

Библиографическая ссылка:

Борисова О.Н., Беляева Е.А., Купеев Р.В. Молекулы клеточной адгезии при хронической обструктивной болезни легких (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №6. Публикация 1-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/1-11.pdf> (дата обращения: 19.12.2018). *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/e2018-6.pdf>