

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В КОНДЕНСАТЕ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА

Э.Х. Анаев

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

В последние годы анализу выдыхаемого воздуха придается все большее значение в диагностике болезней органов дыхания, для мониторинга воспаления и оксидативного стресса в легких. В выдыхаемом воздухе могут определяться различные газы, такие как оксид азота (NO), оксид углерода, этан, пентан и гидрокарбонаты. Тяжелые нелетучие субстанции (медиаторы воспаления, цитокины, оксиданты) могут быть определены в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ), что открывает новые перспективы для исследования выдыхаемого воздуха [1,2].

Многие болезни легких, включая бронхиальную астму (БА), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), бронхоэктазы, муковисцидоз, интерстициальные заболевания легких, характеризуются хроническим воспалением и оксидативным стрессом. "Золотым стандартом" оценки воспаления в стенке бронхов является фибробронхоскопия с выполнением биопсии. Для получения нелетучих медиаторов и маркеров воспаления в дыхательных путях требуется проведение инвазивных методов исследования, таких как бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и получение индуцированной мокроты [2]. Эти процедуры не могут проводиться повторно через короткий промежуток времени, особенно у тяжелых больных, детей и в амбулаторной практике. Также показано, что индуцирование мокроты ингаляцией гипертонического раствора хлорида натрия может приводить к бронхоконстрикции [3].

Этим можно объяснить растущий интерес к анализу КВВ как к простому неинвазивному методу оценки степени воспаления в дыхательных путях, дифференциальной диагностики легочных заболеваний, мониторинга эффективности проводимого лечения.

КВВ получают путем охлаждения выдыхаемого воздуха. Этот метод является неинвазивным, не оказывает влияния на функцию легких и на воспаление. Для получения 1-3 мл конденсата необходимо 10-15 мин спокойного дыхания [2].

В настоящее время в КВВ обнаружены нелетучие соединения, включая белки, липиды и оксиданты. Первые исследования по выявлению поверхностно-активных свойств КВВ, в том числе легочного сурфактанта, были проведены в нашей стране Г.И. Сидоренко, и др. в 1980 г., М.В. Курик и др. в 1987 г. В последние годы число

субстанций, определяемых в КВВ, неуклонно растет. Основные из них - медиаторы воспаления и оксиданты.

Перекись водорода

Перекись водорода (H_2O_2) продуцируется воспалительными клетками (эозинофилами, нейтрофилами и макрофагами). Избыток H_2O_2 оказывает цитотоксическое действие на бронхиальный эпителий, способствует высвобождению медиаторов воспаления и развитию гиперреактивности бронхов (БГР). Повышение уровня H_2O_2 в дыхательных путях может приводить к увеличению ее уровня в выдыхаемом воздухе. Концентрация H_2O_2 в КВВ повышена в 5 раз у курильщиков по сравнению с некурящими [4].

Концентрация H_2O_2 в КВВ увеличена по сравнению со здоровыми людьми у взрослых больных БА [5] и у детей с обострением и ремиссией БА [6]. Увеличение содержания H_2O_2 в КВВ у больных БА коррелирует со снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1). Также Antczak A. et al. в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании показали, что у больных БА, получавших лечение ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), уровень H_2O_2 в КВВ значительно уменьшился по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [5]. У больных БА концентрация H_2O_2 в КВВ коррелирует с эозинофилией мокроты, но не выявлено связи с БГР [7].

Уровень H_2O_2 в КВВ повышен у больных со стабильной ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми, и дальнейшее увеличение его обнаружено при обострении болезни. Не было достоверных различий в концентрации H_2O_2 у курящих, бывших курильщиков и некурящих больных с ХОБЛ. Также в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с двумя параллельными группами установлено, что длительный прием ацетилцистеина снижает уровень H_2O_2 в КВВ у больных со стабильной ХОБЛ [8].

У взрослых больных с клинически стабильным муковисцидозом не выявлено изменений уровня H_2O_2 в КВВ. У детей с муковисцидозом, которые переносили обострение легочной инфекции, уровень H_2O_2 в КВВ снизился, тогда как клиническое состояние больных улучшилось лишь после антибактериальной терапии [6].

Повышение концентрации H_2O_2 в КВВ по сравнению со здоровыми обнаружено у паци-

ентов с бронхоэктазами, и была выявлена обратная корреляция между уровнем H_2O_2 и ОФВ_1 [9]. Также увеличенный уровень H_2O_2 в КВВ обнаружен у больных с респираторным дистресс-синдромом и у больных с раком легкого после лобэктомии и пульмонэктомии, что рассматривается как проявление оксидативного стресса [10].

Эйкозаноиды

Эйкозаноиды — метаболиты арахидоновой кислоты - являются медиаторами воспаления, ответственными за сокращение гладкой мускулатуры, вазоконстрикцию/вазодилатацию, повышение сосудистой проницаемости, гиперсекрецию слизи, кашель и приток воспалительных клеток. К ним относятся простагландины, тромбоксан, изопростаны и лейкотриены (ЛТ). Неинвазивное определение и анализ этих медиаторов в КВВ для оценки эффективности антагонистов ЛТ или ингибиторов тромбоксана более эффективны, чем анализ крови, мочи или БАЛ.

8-изопропан отражает клеточные эффекты оксидативного стресса и, следовательно, воспалительного процесса в дыхательных путях. У пациентов с легкой степенью БА обнаружено увеличение концентрации 8-изопропана в КВВ в 2 раза по сравнению со здоровыми людьми, а при тяжелой форме заболевания его уровень был в 3 раза выше, чем у больных с легкой БА, независимо от лечения ИГКС. Концентрация 8-изопропана также повышена у курильщиков, но не столь значительно, как у больных ХОБЛ [11]. Уровень 8-изопропана в КВВ у больных муковисцидозом был повышен в 3 раза и негативно коррелировал с ОФВ_1 [2]. Isola N. et al. показали, что содержание 8-изопропана в КВВ у больных с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом было достоверно выше и коррелировало с тяжестью заболевания [12]. Это позволяет использовать 8-изопропан в качестве биомаркера активности воспаления при этом заболевании.

Уровень ЛТВ_4 и цистеиновых ЛТ в КВВ повышен у пациентов с БА по сравнению со здоровыми людьми, при утяжелении астмы их содержание увеличивается. Повышение концентрации ЛТВ_4 наблюдалось также при ХОБЛ [13], в то время как содержание ЛТЕ_4 увеличивается только при БА [14]. Уровень ЛТ в КВВ может быть маркером при оценке эффективности лечения антагонистами ЛТ у пациентов с ХОБЛ и БА.

Продукты, связанные с NO

Многочисленные исследования показали, что определение NO в КВВ является достаточно чувствительным методом для оценки активности воспалительного процесса и тяжести течения БА. Высокий уровень нитритов был обнаружен в

КВВ больных БА, особенно в период обострения. Содержание нитротирозина, стабильного продукта распада пероксинитрита, повышено в КВВ у больных с легкой БА и снижено у пациентов с тяжелой БА, получающих базисную терапию ИГКС. Уровень нитрозотиола уменьшался через 3 нед после лечения будесонидом в дозе 400 мкг/сут, чего не наблюдалось при лечении низкими дозами (100 мкг/сут) [14]. Напротив, быстрое дозозависимое снижение уровня нитритов/нитратов в КВВ обнаружено у пациентов с легкой БА. Это позволяет предположить, что уровень нитритов/нитратов более чувствителен к противовоспалительному лечению [2].

Уровень нитрозотиола и нитритов в КВВ повышен у больных с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курильщиками. Достоверная негативная корреляция между ОФВ_1 и продуктами нитротирозина показана у пациентов с ХОБЛ в отличие от больных БА и здоровых субъектов. Это свидетельствует о важной роли метаболитов NO в воспалении дыхательных путей при ХОБЛ [15]. Достоверное повышение уровня нитритов/нитратов и нитротирозина в КВВ обнаружено у детей с обострением муковисцидоза и у взрослых пациентов с тяжелым течением заболевания [16].

Протеины и цитокины

Данные, касающиеся содержания белков в КВВ, противоречивы. У курильщиков обнаружено повышение содержания общего белка в КВВ по сравнению с некурящими. Содержание интерлейкина- 1β растворимого ИЛ-2 рецепторного протеина, ИЛ-6, фактора некроза опухоли (TNF- α) в КВВ при различных легочных заболеваниях отличалось [2]. Уровень ИЛ-8 в КВВ умеренно повышен у больных муковисцидозом в стадии ремиссии, тогда как у пациентов с обострением заболевания его концентрация была значительно выше [16].

Другие вещества

В КВВ определяют более 100 химических соединений, в том числе показатели липидного, белкового, углеводного обмена, мочевую и щавелевую кислоты, острофазовые реагенты (С-реактивный белок, серомукоид), микроэлементы и др. [17].

Увеличение содержания ацетилхолина, серотонина и гистамина в КВВ было связано с тяжестью воспаления дыхательных путей, бронхиальной обструкцией и БГР при БА и острым бронхите [18].

Высокий уровень ацетилхолина, катехоламинов, гистамина и серотонина, а также низкий уровень кортизола и тироксина в КВВ обнаружен у шахтеров в ранней стадии антракосиликоза [19].

В КВВ у больных атопической БА выявлены низкая концентрация магния и увеличенный уровень кальция [20].

У больных с муковисцидозом в КВВ увеличен уровень натрия и хлора, что коррелирует с потовым тестом и тяжестью течения заболевания [21]. Эти данные могут представлять определенный клинический интерес и требуют дальнейших комплексных исследований.

Заключение

Анализ КВВ является перспективным исследованием благодаря простой неинвазивной технике получения материала из нижних дыхательных путей для определения различных биомаркеров. Число веществ, определяемых в КВВ, неуклонно растет. Анализ уровня этих субстанций может быть использован для диагностики, мониторинга течения и оценки эффективности терапии различных заболеваний легких.

Литература

1. Jongste J.C., Alving K. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. - 2000. - V. 162. - P. 23.
2. Kharitonov S.A., Barnes P.J. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. - 2001. - V. 183. - P. 1693.
3. Nightingale J.A. et al. // Thorax. - 1998. - V. 53. - P. 87.
4. Nowak D. et al. // Eur. Respir. J. - 1996. - V. 9. - P. 652.
5. Antczak A. et al. // Respir. Med. - 2000. - V. 94. - № 5. - P. 416.
6. Jobsis Q. et al. // Eur. Respir. J. - 2000. - V. 16. - P. 95.
7. Horvath I. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. - 1998. - V. 158. - P. 1042.