

©И.В. Зайкова-Хелимская, Д.Ю. Костенко, 2020

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

**И.В. ЗАЙКОВА-ХЕЛИМСКАЯ, Д.Ю. КОСТЕНКО**

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск



**Цель** – изучение связи между уровнем секреторного протеина бронхиоларных экзокриноцитов (спБЭК-16) в крови и клиническими характеристиками пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в период обострения, а также анализ изменений исследуемых показателей на фоне приема препарата азоксимера бромид.

**Материал и методы.** 90 пациентов с обострением ХОБЛ были разделены на две группы: группа А (n=45) получала стандартную терапию при обострении ХОБЛ; группа Б (n=45) дополнительно к стандартной терапии получала пероральную форму азоксимера бромида. В сравнительном аспекте исследовано влияние азоксимера бромида на уровень спБЭК-16 в сыворотке крови больных в периоде обострения ХОБЛ, а также на степень выраженности симптомов ХОБЛ по международным стандартизированным опросникам САТ-тест и mMRC в динамике.

**Результаты и заключение.** Полученные в ходе исследования данные показали, что добавление к стандартной терапии обострения ХОБЛ препарата азоксимера бромид достоверно увеличивало уровень спБЭК-16 в сыворотке крови при выписке на амбулаторный этап и уменьшало выраженность влияния ХОБЛ на повседневную жизнь пациентов и интенсивность одышки.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, обострение ХОБЛ, секреторный протеин бронхиоларных экзокриноцитов-16, азоксимера бромид.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** И.В. Зайкова-Хелимская, Д.Ю. Костенко. Патогенетические аспекты оптимизации терапии обострений хронической обструктивной болезни легких. Терапия. 2020; 2: XX-XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.2.XX-XX>

## PATHOGENETIC ASPECTS OF OPTIMIZATION OF THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ATTACKS

**ZAYKOVA-KHELIMSKAYA I.V., KOSTENKO D.YU.**

Far Eastern State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Khabarovsk

**The aim** of the study is examination of the correlation between the level of secretory protein of bronchiolar exocrinocytes (spBEC-16) in the blood and the clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) during the exacerbation period, as well as the analysis of changes in the studied parameters against the background of azoximer bromide intake.

**Material and methods.** 90 patients with COPD exacerbation were divided into two groups: group A (n = 45) received standard therapy while COPD exacerbation; group B (n = 45) in addition to standard therapy received an oral form of azoximer bromide. The paper investigated the effect of Azoximer bromide on the level of spBEC-16 in serum of patients with exacerbation of COPD and the effect of spBEC-16 on the severity of symptoms of COPD in the dynamics of international questionnaires CAT-test and mMRC.

**Results and conclusion.** The findings demonstrated that the inclusion of the Azoximer bromide in standard COPD therapy caused a significant increase of serum spBEc-16 at the end of treatment. The inclusion of Azoximer bromide in COPD therapy reduced the impact of the disease on patients' lives and the intensity of breathlessness.

**Key words:** COPD, exacerbation of COPD, secretory protein of bronchiolar exocrinocytes-16, Azoximer bromide.

**The authors declare no conflict of interests.**

**For citation:** Zaykova-khelimskaya I.V., Kostenko D.Yu. Pathogenetic aspects of optimization of therapy of chronic obstructive pulmonary disease attacks.

Therapy. 2020; 2: XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.2.XX-XX>

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) определяется как персистирующее ограничение воздушного потока, которое обычно прогрессирует и становится следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов [1]. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. ХОБЛ стала 3-й ведущей причиной смерти в мире [2].

Обострение ХОБЛ выступает основным фактором риска прогрессирования и неблагоприятного исхода заболевания. Оно нередко сопровождается возникновением сердечно-сосудистых осложнений и декомпенсацией коморбидной патологии, что позволяет говорить о ХОБЛ как о болезни с системными проявлениями. Данный факт обуславливает необходимость оптимизации лечения этого заболевания.

Одна из ведущих причин возникновения, обострения и прогрессирования ХОБЛ – окислительный стресс. В связи с этим в ведущих руководствах по данному заболеванию значимое место отводится применению препаратов, обладающих антиоксидантной активностью [1, 5]. При этом продолжают поиски новых лекарственных средств этой группы. Одним из таких препаратов является азоксимера бромид (Полиоксидоний®).

Наряду с этим продолжают развиваться методы оценки и прогнозирования течения ХОБЛ с использованием различных показателей (уровни в крови эозинофилов и фибриногена, частота обострений ХОБЛ в течение года и др.). Так, в немногочисленных работах исследовался секреторный протеин бронхиолярных экзокриноцитов (клеток Клара) – спБЭК-16. Бронхиолярные экзокриноциты ответственны за восстановление дыхательных путей после травмы, метаболизм токсических соединений и выделение веществ, уменьшающих воспаление, в том числе при ХОБЛ [6–8]. У пациентов с ХОБЛ происходит усиленное повреждение клеток легких с разрастанием соединительной ткани. Некоторые исследования указывают на снижение концентрации спБЭК-16 в крови при ХОБЛ, однако значение такой зако-

номерности остается не полностью исследованным [6, 9, 10].

В свете представленных данных целью нашего исследования стало изучение связи между уровнем спБЭК-16 в крови и клиническими характеристиками пациентов с ХОБЛ в период обострения, а также анализ изменений исследуемых показателей на фоне применения препарата азоксимера бромид.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

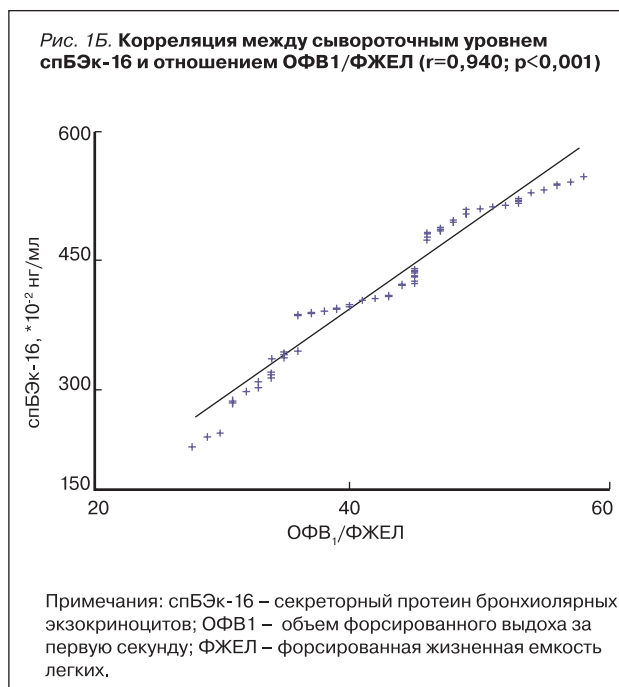
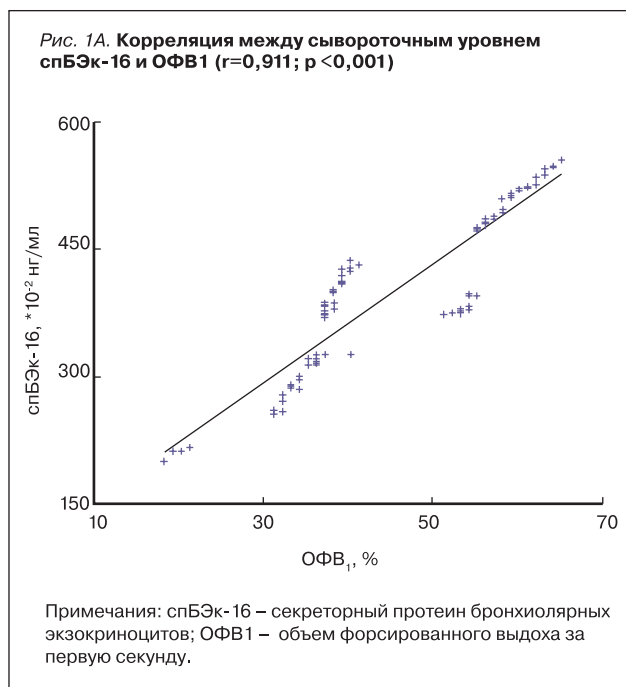
Для исследования было отобрано 90 пациентов с ХОБЛ тяжелой и средней степени тяжести заболевания, находившихся в терапевтическом отделении Дорожной клинической больницы г. Хабаровска в 2018–2019 гг. по поводу обострения этого заболевания. Подтверждение диагноза ХОБЛ проводилось на основе современных российских национальных рекомендаций по ХОБЛ и международных рекомендаций GOLD (Глобальная инициатива по ХОБЛ).

Критерием исключения из исследования было наличие пневмонии и других заболеваний, ограничивающих воздушный поток (бронхиальная астма, интерстициальные болезни легких и т.п.), сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, а также онкологических заболеваний II, IV клинических групп.

В рамках дифференциальной диагностики ХОБЛ больным выполнялись исследования по стандартным методикам общего и биохимических анализов крови, спирометрии, рентгенографии органов грудной клетки. Уровень спБЭК-16 измерялся в сыворотке крови с использованием наборов ELISA (Cloud-Clone Corporation, США).

При поступлении в стационар пациенты были разделены на две группы:

- группа А ( $n=45$ ): 25 пациентов (16 женщин + 9 мужчин) с обострением ХОБЛ II степени и 20 пациентов (12 женщин + 8 мужчин) с ХОБЛ III–IV степени, получавшие стандартную терапию при обострении ХОБЛ (антибиотики, глюкокортикостероиды и небулайзерную терапию с бронхолитиками);



- группа Б: 16 пациентов (11 женщин + 5 мужчин) с ХОБЛ II степени и 29 пациентов (14 женщин + 15 мужчин) с ХОБЛ III–IV степени, которые дополнительно к основной терапии получали препарат азоксимера бромид (Полиоксидоний таблетки) 12 мг 2 раза/сут *per os* 10-дневным курсом.

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести течения ХОБЛ. Длительность наблюдения составила 6 мес после выписки из стационара.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Динамику показателей в процессе лечения внутри групп оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Для выявления достоверности между группами использовали U-критерий Манна–Уитни. Для представления корреляций между переменными применяли корреляционный анализ Пирсона. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Статистические расчеты выполнялись с использованием Microsoft Excel 2010.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

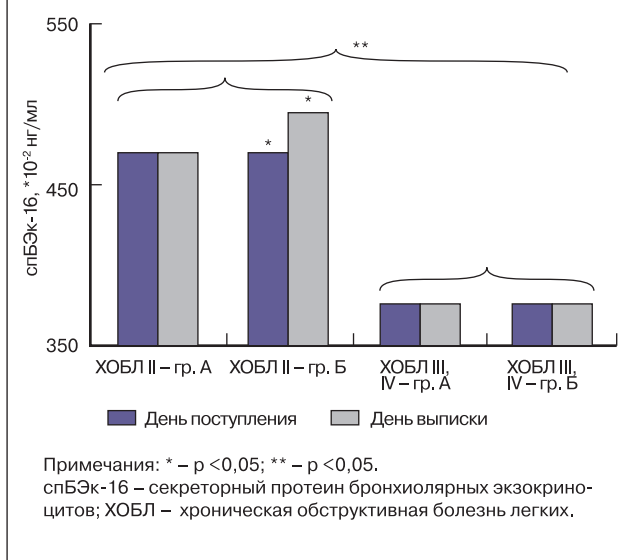
При исследовании всей группы пациентов ( $n=90$ ) была выявлена положительная корреляция как между уровнем спБЭК-16 и ОФВ1 ( $r=0,911$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 1А), так и между уровнем спБЭК-16 и ОФВ1/ФЖЕЛ ( $r=0,940$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 1Б). Уровень спБЭК-16 продолжал достоверно коррелировать с показателями ОФВ1 ( $r=0,910$ ;  $p < 0,001$ ) и ОФВ1/ФЖЕЛ ( $r=0,831$ ;  $p < 0,001$ ) как в группе среднетяжелой ХОБЛ ( $n=41$ ), так и у пациентов с

ХОБЛ III, IV степени ( $n=49$ ) ( $r=0,878$ ;  $p < 0,001$ ) и ( $r=0,929$ ;  $p < 0,001$ ) соответственно.

Выявленная нами прямая корреляция между уровнем спБЭК-16 и ключевыми спирометрическими показателями дополнительно характеризует связь этого белка с ХОБЛ, косвенно предполагая его участие в развитии и прогрессировании ХОБЛ. Так, в недавних исследованиях на животных было продемонстрировано, что спБЭК-16 играет значительную роль в уменьшении воспаления в дыхательных путях и их защите от окислительного стресса [11]. При дефиците спБЭК-16 происходит усиление воспаления и ускорение формирования эмфиземы в легких под действием табачного дыма [6]. Также было отмечено, что ХОБЛ характеризуется чрезмерным воспалением и ремоделированием эпителия, которое приводит в том числе к снижению количества бронхиоллярных экзокриноцитов с последующим уменьшением уровня спБЭК-16 в крови [6].

На диаграмме (рис. 2) представлены изменения уровня спБЭК-16 в крови до и после проведенной терапии. При сравнении групп пациентов с ХОБЛ II степени было установлено, что группа Б имела более высокие ( $p < 0,05$ ) уровни спБЭК-16 в день выписки по сравнению с группой А, в которой статистически значимых различий в уровне спБЭК-16 до и после лечения выявить не удалось. В группах пациентов с ХОБЛ III, IV степени тяжести достоверных различий в изменении уровня спБЭК-16 до и после лечения обнаружено не было. Обращает на себя внимание выраженная разница ( $p < 0,01$ ) уровней спБЭК-16 в крови у пациентов, имеющих ХОБЛ II степени, по сравнению с больными ХОБЛ III, IV степенью тяжести.

Рис. 2. Динамика изменения уровня спБЭк-16 в крови пациентов в процессе лечения обострения ХОБЛ различной степени тяжести



Эти данные могут свидетельствовать об обратимости повреждений на уровне эпителия дыхательных путей при среднетяжелой ХОБЛ. Добавление препарата, оказывающего антиоксидантное и противовоспалительное действие, вероятно, ускорило процессы восстановления эпителия. Однако при тяжелых степенях ХОБЛ с более выраженным ремоделированием структуры дыхательных путей возможность восстановления эпителия может значительно снижаться.

У всех больных на фоне терапии отмечалось улучшение симптоматики ХОБЛ. Однако у тех пациентов, которые дополнительно получали азоксимера бромид, отмечалось достоверно более выраженное уменьшение симптомов, чем у больных, не получавших этот лекарственный препарат (рис. 3). Так,

больные со среднетяжелой ХОБЛ в группе Б имели достоверно меньше баллов по опроснику САТ-тест как непосредственно при выписке ( $p < 0,01$ ), так и спустя 3 мес ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами группы А. У тяжелых пациентов этот эффект был менее выраженным при выписке ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с ХОБЛ II.

При оценке симптомов одышки по опроснику mMRC (рис. 4) было установлено, что пациенты с ХОБЛ II в группе Б имели достоверно менее выраженные ( $p < 0,05$ ) симптомы одышки при выписке из стационара. В то же время у пациентов с тяжелой ХОБЛ во время выписки достоверного различия по баллам шкалы mMRC обнаружено не было, хотя и наблюдалась более выраженная тенденция к уменьшению симптомов у пациентов, получавших азоксимера бромид. При последующей оценке через 3 и 6 мес достоверного различия в группах по выраженности одышки не наблюдалось, но показатели при этом были ниже, чем при поступлении в стационар.

Выявленные различия в выраженности симптомов одышки и показателей САТ-теста могут быть объяснены с позиции усиления стандартной терапии собственным противовоспалительным действием азоксимера бромида, а также дополнительным антиоксидантным действием препарата. В настоящее время азоксимера бромид активно исследуется с позиций разностороннего влияния на патогенез ХОБЛ. Известно, что привлечение нейтрофилов в дыхательные пути характерно для многих респираторных заболеваний, включая ХОБЛ. Недавно открыта уникальная способность нейтрофилов в ответ на действие различных микроорганизмов, образовывать нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ), состоящие из внеклеточной сети волокон ДНК. Хотя в респираторной системе НВЛ способствуют захвату и инактивации бактерий, грибов и вирусов, накопленные

Рис. 3. Оценка течения ХОБЛ по САТ-тесту в динамике

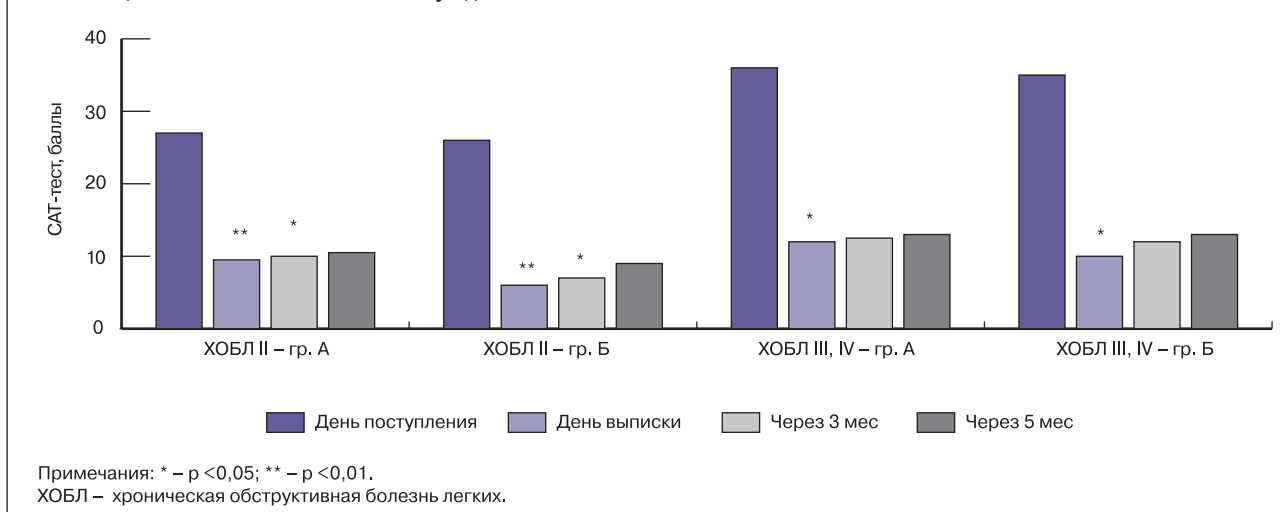
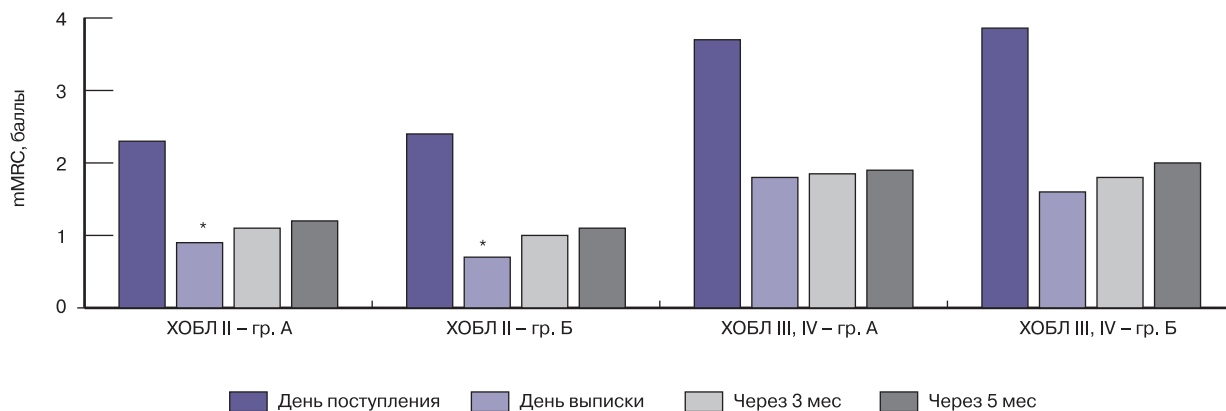


Рис. 4. Динамическое оценивание выраженности одышки по вопросу mMRC

Примечания: \* –  $p < 0,05$ .

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

данные свидетельствуют, что они могут оказывать прямое цитотоксическое действие на эпителиальные клетки легких [12], а их количество положительно коррелирует со степенью тяжести ХОБЛ и выраженностью обструкции по данным ОФВ1 у таких больных [12, 13]. Также было продемонстрировано, что НВЛ могут использоваться как основа для образования биопленок, например нетипируемой *Haemophilus influenzae* [14].

По данным последних исследований, азоксимера бромид обладает способностью уменьшать формирование НВЛ, что приводит к уменьшению выделения токсичных для собственных клеток организма антимикробных пептидов и гистонов. При этом азоксимера бромид увеличивает активность фагоцитоза, что может способствовать более быстрому уменьшению воспаления. Кроме того, показано, что азоксимера бромид обладает противовирусными и детоксицирующими свойствами [15, 16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Сывороточный уровень спБЭк-16 имеет прямую корреляцию со значениями ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ у пациентов с ХОБЛ.
2. Добавление препарата азоксимера бромид к стандартной терапии обострения ХОБЛ II степени тяжести приводило к увеличению уровня спБЭк-16 в крови в конце периода обострения ( $p < 0,05$ ) в отличие от пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ.
3. При включении азоксимера бромида в терапию обострений среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ наблюдалось более выраженное уменьшение влияния болезни на жизнь пациентов и степень одышки ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию обострения ХОБЛ.
4. Азоксимера бромид может быть рекомендован к включению в комплексную терапию пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017. [Electronic source]. Available at: <https://goldcopd.org> [reference date 23.12.2019].
2. Всемирная организация здравоохранения 2018. [Электронный источник]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [дата обращения 23.12.2019]. [World Health Organization 2018. [Electronic source]. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [reference date 23.12.2019] (In Russ.)].
3. Wang H., Naghavi M., Allen C. et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388: 1459–544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
4. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 963–74. doi: 10.2147/COPD.S67283.
5. Федеральные клинические рекомендации по хронической обструктивной болезни легких. Российское респираторное общество. Под ред. А.Г. Чучалина. 2018; 72 с. [Электронный источник]. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/908> [дата обращения 23.12.2019]. [Federal clinical guidelines on chronic obstructive pulmonary disease. Russian Respiratory Society. Edited by Chuchalin A.G. 2018; 72 p. [Electronic source]. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/908> [reference date 23.12.2019] (in Russ.)].
6. Laicho-Contreras M.E., Polverino F., Gupta K. et al. Protective role for club cell secretory protein-16 (CC16) in the development of COPD. *Eur Respir J*. 2015; 45(6): 1544–56. doi: 10.1183/09031936.00134214.
7. Gamez A.S., Gras D., Petit A. et al. Supplementing defect in club cell secretory protein attenuates airway inflammation in COPD. *Chest*. 2015; 147(6): 1467–76. doi: 10.1378/chest.14-1174.

8. Боркина А.Н. Структурно-функциональная реорганизация секреторных экзокриноцитов (клеток Клара) и альвеолоцитов 2 типа при воздействии дестабилизирующих факторов и при хронической обструктивной болезни легких: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Оренбург. 2008; 22 с. [Borkina A.N. Structural and functional reorganization of secretory exocrinocytes (Clara cells) and II type alveolocytes under the influence of destabilizing factors in COPD. Author's abstract of dissertations of candidate of medical science. Orenburg. 2008; 22 p. (In Russ.).]
9. Zhu L., Di P.Y., Wu R. et al. Repression of CC16 by cigarette smoke (CS) exposure. PLoS One. 2015; 10(1): e0116159. doi:10.1371/journal.pone.0116159.
10. Анаев Э.Х. Биологические маркеры при хронической обструктивной болезни легких. Практическая пульмонология. 2018; 1: 26–32. [Anaev E.Kh. Biological markers of chronic obstructive pulmonary disease. Prakticheskaya pul'monologiya. 2018; 1: 26–32 (In Russ.).]
11. Snyder J.C., Reynolds S.D., Hollingsworth J.W. et al. Clara cells attenuate the inflammatory response through regulation of macrophage behavior. Am J Respir Cell Mol Biol. 2010; 42(2): 161–71. doi: 10.1165/rcmb.2008-0353OC.
12. Cortjens B., van Woensel J.B., Bem R.A. Neutrophil extracellular traps in respiratory disease: guided anti-microbial traps or toxic webs? Paediatr Respir Rev. 2017; 21: 54–61. doi:10.1016/j.prrv.2016.03.007.
13. Liu T., Wang F.P., Wang G., Mao H. Role of neutrophil extracellular traps in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Chin Med J (Engl). 2017; 130(6): 730–36. doi:10.4103/0366-6999.201608.
14. Langereis J.D., Hermans P.W. Novel concepts in nontypeable Haemophilus influenzae biofilm formation. FEMS Microbiol Lett. 2013; 346(2): 81–89. doi:10.1111/1574-6968.12203.
15. Исаева Е.И., Ветрова Е.Н., Тюшева В.В. с соавт. Изучение противовирусной активности азоксимера бромид на экспериментальной модели in vitro. Журнал инфектологии. 2019; 11(1 S1): 5–13. [Isaeva E.I., Vetrova E.N., Tyusheva V.V. et al. Study of antiviral activity of azoximer bromide on an experimental in vitro model. Zhurnal infektologii. 2019; 11(1 S1): 5–13 (In Russ.).]
16. Пинегин Б.В., Дагиль Ю.А., Воробьева Н.В., Пашенков М.В. Влияние азоксимера бромида на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек. РМЖ. 2019; 1–2: 42–46. [Pinegin B.V., Dagil Yu.A. Vorobyova N.V., Paschenkov M.V. Impact of azoximer bromide on formation of neutrophil extracellular traps. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2019; 1–2: 42–46 (In Russ.).]

Поступила/Received: 22.02.2019

Принята в печать/Accepted: 14.03.2020



#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Ирина Васильевна Зайкова-Хелимская**, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 680000, г. Хабаровск, ул. Карла Маркса, д. 35. E-mail: irinavh@mail.ru

**Дмитрий Юрьевич Костенко**, заочный аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 680000, г. Хабаровск, ул. Карла Маркса, д. 35. E-mail: mitiacostencko@yandex.ru

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Irina V. Zaykova-Khelimskaya**, MD, associate professor, professor of the Department of hospital therapy of Far Eastern State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 680000, Khabarovsk, 35 Karl Marx Str. E-mail: irinavh@mail.ru

**Dmitry Yu. Kostenko**, correspondence post-graduate student of the Department of hospital therapy of Far Eastern State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 680000, Khabarovsk, 35 Karl Marx Str. E-mail: mitiacostencko@yandex.ru