

В. В. Ефимов, Л. С. Воейкова, В. И. Блажко, Л. М. Самохина, И. В. Талалай
ПРИМЕНЕНИЕ ЭПАДОЛА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ
ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Институт терапии им. Л. Т. Малой АМН Украины

Известно, что эндотелий играет фундаментальную роль в регуляции тонуса сосудов и гемостаза и является модулятором многих биологических и физиологических свойств сосудистой стенки. Активация или повреждение эндотелия имеет важное значение в развитии широкого спектра патологических процессов в организме [5, 10].

В настоящее время в отечественной литературе имеются немногочисленные данные о нарушении функции эндотелия у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) [3, 11].

В условиях воспаления при ХОЗЛ в тканях накапливается большое количество нейтрофилов, высвобождающих избыточное количество протеиназ. Последние воздействуют на базальную мембрану клеток и вызывают некроз эндотелиоцитов, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД) [3, 12].

В ряде экспериментальных исследований наблюдалась связь между хроническим инфекционным воспалением в дыхательных путях и ремоделированием легочных сосудов. Также установлена зависимость между выраженностью воспаления и степенью структурных изменений сосудов [14].

Среди протеолитических ферментов, выделяемых нейтрофилами, которые мигрируют в очаги повреждения эндотелия и приводят к нарушению его функции, наиболее значимыми в деструктивных процессах являются эластаза и катепсин G. Исследовать катепсин G желательно на фоне изучения других нетрипсиноподобных протеиназ (НТПП), которые способны превращать ангиотензин I в ангиотензин II. Регуляция активности эластаз, катепсина G происходит при помощи α -1 ингибитора протеиназ (α -1 ИП) [6, 15]. Чрезвычайно важным для изучения развития ЭД также является исследование активности эндотелиальной эластазы, продуцируемой эндотелиоцитами [2].

Возможность коррекции функции эндотелия изучалась у больных ишемической болезнью сердца, при сердечной недостаточности под влиянием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, кардоната, симвастатина, аргинина цитрата, антагонистов кальция [5, 10, 11]. В литературе практически отсутствуют данные о возможности фармакокоррекции функции эндотелия у больных ХОЗЛ, что может являться одним из перспективных направлений в лечении ХОЗЛ и профилактике их осложнений.

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) — один из важнейших структурных и функциональных элементов клеточной мембраны, входящий в состав фосфолипидов и эфиров холестерина, которые создают основу липидного матрикса мембран. ПНЖК являются исходной субстанцией для синтеза эйкозаноидов — простагландинов, тромбоксанов, лейкотриенов и других биологически активных веществ, оказывающих влияние на тонус сосу-

дов, состояние микроциркуляции, агрегацию тромбоцитов, хемотаксис и миграцию нейтрофильных гранулоцитов, выработку цитокинов [2].

В ряде исследований [1, 2, 13] показаны противовоспалительные, фибринолитические, антиагрегантные, иммуномодулирующие, вазо- и бронходилатирующие свойства ω -3 ПНЖК, а также их способность снижать давление в легочной артерии. Есть основания предполагать, что применение препаратов ПНЖК будет способствовать нормализации функции эндотелия у больных ХОЗЛ.

Целью работы было изучение влияния препарата ω -3-ПНЖК Эпадол на показатели функции эндотелия и активность ферментов деструкции эндотелия у больных ХОЗЛ.

Объект и методы исследования

Обследовано 30 больных ХОЗЛ II стадии в фазе обострения. Возраст — от 43 до 70 лет, в среднем — $(59,4 \pm 9,1)$ года. Обследование проводили в условиях стационара на базе отдела пульмонологии Института терапии им. Л. Т. Малой АМН Украины. Диагноз устанавливали на основании клинической картины заболевания, лабораторно-функциональных методов исследования. Наличие и степень тяжести ХОЗЛ устанавливались в соответствии с критериями GOLD (1998) и Приказа МЗ Украины № 499 (2003).

Всем больным проводили исследование ФВД на спирометре Спиромет-3000 (Япония) с анализом показателей ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ПОС, МОС₇₅₋₂₅. Обратимость ОФВ₁ после ингаляции 200 мкг салбутамола была менее 15 %.

Активность НТПП, эластазы, эластазоингибиторную активность α -1 ИП в сыворотке крови проводили высокочувствительным ферментативным методом, концентрацию катепсина G — иммуоферментным [4, 7, 8, 9]. Содержание эндотелина-1 в плазме крови определяли иммуоферментным методом при помощи набора реактивов производства BIG Endothelin-1 (HUMAN) Peninsula Laboratories inc. Division of Bachem.

Все больные были случайным образом распределены на две группы по 15 человек. Базисное лечение в обеих группах было идентичным и включало в себя антибиотики, бронхорасширяющие препараты, мукоурегуляторы. Больным второй группы дополнительно к базисному лечению назначали Эпадол в дозе 1,0 г 4 раза в сутки на протяжении 3-х месяцев.

Контрольную группу составили 16 практически здоровых лиц с нормальным артериальным давлением, не имеющих сердечно-сосудистых и аллергических заболеваний.

Количественные данные обрабатывали методом вариационной статистики с определением средней арифметической, критерия достоверности различий, уровня значимости отличий и коэффициента корреляции рангов Спирмена на компьютере IBM в операционных стандартах Windows с помощью приложения Microsoft Excell. Различия между средним арифметическим считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При первичном обследовании больных в стационаре самой частой жалобой являлся постоянный кашель с трудноотделяемой мокротой слизистого и гнойно-слизистого характера. Одышка при незначительной физической нагрузке являлась постоянной жалобой у 6 больных I группы, а также появлялась у 9 больных при умеренной физической нагрузке. У больных II группы одышка при незначительной физической нагрузке беспокоила 8 больных, у остальных пациентов она появлялась при умеренной физической нагрузке. Сухие диффузные хрипы, а также одиночные влажные выслушивались преимущественно в нижних отделах легких и в подмышечной области у всех пациентов обеих групп.

Данные, полученные при исследовании активности эндотелиальной эластазы, эластазоингибиторной активности α -1 ИП и НТПП, а также концентрации катепсина G в сыворотке крови представлены в табл. 1.

При исследовании протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови у больных ХОЗЛ выявлено снижение концентрации катепсина G и активности эндотелиальной эластазы, повышение активности НТПП и повышение активности α -1 ИП у больных обеих групп, различия между группами были не достоверны.

Снижение активности эндотелиальной эластазы в сыворотке крови больных ХОЗЛ II стадии в фазе обострения можно расценить как результат повышенного их потребления в очаге воспаления и/или выведения из организма. Снижение концентрации катепсина G также можно считать следствием повышенного расхода этого фермента в условиях воспаления. Активность α -1 ИП повышается на фоне возрастания активности протеиназ, в частности, НТПП, так как всякий острый воспалительный процесс

проявляется активацией системы протеиназы-ингибиторы протеиназ [6, 15].

Как правило, диагноз ХОЗЛ устанавливают больным, которые длительно страдают частыми ОРЗ, бронхитами в весенне-осенний период, не обращаясь к врачу-пульмонологу. От начала заболевания до установления диагноза проходит много лет. За это время в связи с длительностью деструктивных процессов в тканях и сосудистой стенке наблюдается истощение ресурсов эластаз и катепсина G.

Снижение активности эластазы на фоне повышения эластазоингибиторной активности α -1 ИП может свидетельствовать не только об истощении эластаз, но и об угнетении их активности под воздействием α -ИП. Снижение активности эндотелиальной эластазы может быть также обусловлено уменьшением активного синтеза и экспрессии этого фермента на поверхности эндотелиоцитов вследствие их повреждения или гибели [15]. Таким образом, снижение активности эндотелиальной эластазы может свидетельствовать об утяжелении состояния больного.

Снижение концентрации катепсина G может быть связано также с включением его в развитие деструктивных процессов вследствие снижения эластазной активности. Изменение активности НТПП не коррелирует с изменениями катепсина G, поэтому предположение, что у больных ХОЗЛ катепсин G включен, в основном, в деструктивные, а не в вазоконстрикторные процессы, представляется нам весьма вероятным. Также наблюдалось снижение относительно контроля концентрации эндотелина-1 (Э-1) в плазме крови у больных обеих групп. Данные представлены в табл. 2.

У больных ХОЗЛ до лечения концентрация Э-1 была ниже контрольных показателей. Данный факт можно объяснить угнетением функции эндотелия вследствие хронического воспаления и снижением синтеза эндотелиоцитами Э-1 . Нейтрофилы, макрофаги напрямую или опосредованно через цитокины могут повреждать базальную мембрану эндотелиоцитов и способствовать не только повреждению этих клеток, но и их гибели.

После проведенного лечения, включающего Эпадол дополнительно к базисному лечению, у больных второй группы также проводили всестороннее клинико-функциональное и лабораторное обследование.

Гнойный характер мокроты сохранялся у 30 % больных в первой группе, сухие хрипы продолжали выслушиваться у 15 % больных первой группы. У больных, принимавших Эпадол, ни в одном случае не наблюдали гнойной мокроты. При аускультации хрипы у пациентов этой группы не выслушивались.

Изменения активности эластазы, НТПП, α -1 ИП и концентрации катепсина G представлены в табл. 3.

У всех больных ХОЗЛ после лечения активность эндотелиальной эластазы повышается, достигая контрольных значений только у больных второй группы. Концентрация катепсина G в плазме крови также увеличивается у больных обеих групп, не достигая контрольных значений ни в одной из них. Более значительное повышение концентрации катепсина наблюдается у больных, принимавших Эпадол.

Данные изменения могут быть связаны с уменьшением активности воспаления и деструктивных процессов в бронхолегочной системе и, как следствие — высвобождением из этих реакций катепсина G и эластазы и увели-

Таблица 1

Активность эластаз, НТПП, активность α -1 ИП и концентрация катепсина G в сыворотке больных ХОЗЛ до лечения

Показатели	I группа, n=15	II группа, n=15	Контрольная группа, n=16
Активность эндотелиальной эластазы, Ед/мл	0,347 $\pm$ 0,068**	0,398 $\pm$ 0,057**	16,768 $\pm$ 2,537
Концентрация катепсина G, мг/мл	0,345 $\pm$ 0,067**	0,248 $\pm$ 0,055**	2,793 $\pm$ 0,806
Активность α -1 ИП, Ед/мл	249,8 $\pm$ 1,9	252,4 $\pm$ 1,5	231,5 $\pm$ 0,9
Активность НТПП, г/л	0,022 $\pm$ 0,003*	0,020 $\pm$ 0,006*	0,014 $\pm$ 0,002

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$

Таблица 2

Концентрация эндотелина-1 в плазме крови у больных ХОЗЛ

Показатель	I группа, n=15	II группа, n=15	Контрольная группа, n=16
Концентрация эндотелина в плазме крови, пмоль/л	5,07 $\pm$ 0,92*	4,92 $\pm$ 0,87*	9,11 $\pm$ 0,41

* — достоверность различий между больными ХОЗЛ и контрольной группой, $p < 0,05$.

Таблиця 3

Активність еластаз, НТПП, еластазоінгібіторна активність α -1 ИП і концентрація катепсина G в сировотке больних ХОЗЛ после лечения

Показатель	I группа, n=15	II группа, n=15	Контрольная группа, n=16
Активность эндотелиальной эластазы, ед/мл	8,365 $\pm$ 0,078*	14,867 $\pm$ 0,165**	16,768 $\pm$ 2,537
Катепсин G, мг/мл	1,745 $\pm$ 0,267*	2,641 $\pm$ 0,775**	2,793 $\pm$ 0,806
Активность α -1 ИП, ед/мл	238,0 $\pm$ 1,7	236,4 $\pm$ 1,8	231,5 $\pm$ 0,9
Активность НТПП, г/л	0,012 $\pm$ 0,009	0,011 $\pm$ 0,007	0,014 $\pm$ 0,002

* — достоверность различий между больными ХОЗЛ и контрольной группой, $p < 0,05$;

** — достоверность различий между группами больных ХОЗЛ, $p < 0,05$.

Таблиця 4

Содержание эндотелина-1 в плазме крови

Показатель	I группа, n=15	II группа, n=15	Контрольная группа, n=16
Концентрация эндотелина в плазме крови, пмоль/л	6,13 $\pm$ 0,87*	5,62 $\pm$ 0,92*	9,11 $\pm$ 0,41

* — достоверность различий между больными ХОЗЛ и контрольной группой, $p < 0,05$.

чением их концентрации и активности в сыворотке крови. Повышение активности эндотелиальной эластазы также может быть связано с уменьшением негативного влияния на эндотелиоциты нейтрофильных и бактериальных цитокинов и нормализацией экспрессии клетками эндотелия различных факторов, в том числе и эластазы.

Активность α -1 ИП после лечения снижается в обеих группах, достоверных различий между группами не выявлено. Активность НТПП снижается в обеих группах, больше во второй группе, что также можно объяснить уменьшением активности воспаления и деструктивных процессов в эндотелии.

Концентрация Э-1 в плазме крови после лечения повышалась у всех больных, но достигала контрольных значений только у пациентов в группе больных, которые принимали Эпадол (табл. 4).

У больных, получавших только базовое лечение, концентрация Э-1 остается ниже контрольных значений. Следовательно, применение Эпадола может способствовать нормализации функции эндотелия у больных ХОЗЛ путем влияния на систему протеиназы-ингибиторы протеиназ.

Выводы

1. ХОЗЛ характеризуется выраженным снижением активности эндотелиальной эластазы и незначительным повышением эластазоингибиторной активности α -1 ИП, что обусловлено обострением хронического воспалительного процесса в бронхолегочной системе.

2. Снижение активности эндотелиальной эластазы у больных ХОЗЛ может быть связано с повреждением эндотелия в бронхолегочной системе и развитием эндотелиальной дисфункции.

3. У больных ХОЗЛ II стадии в фазе обострения наблюдается снижение концентрации эндотелина-1 в плазме крови.

4. Дополнительное назначение к базисному лечению Эпадола способствует нормализации активности эндотелиальной эластазы и концентрации катепсина G, а также снижению активности НТПП.

5. Применение Эпадола у больных ХОЗЛ способствует клиническому улучшению состояния больных и нормализации эндотелиальной дисфункции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврисюк В. К. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине // Укр. пульмонолог. журн. — 2001. — № 3. — С. 5–10.
2. Гаврисюк В. К., Ячник А. И., Лещенко С. И., Морозова Н. А., Дзюблик Я. А. Перспективы применения омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в медицине // Фарм. вісник. — 1999. — № 3. — С. 39–41.
3. Кароли Н. А., Ребров А. П. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких: Обзор // Терапевт. архив. — 2005. — № 3. — С. 87–93.
4. Лизосомы. Методы исследования / Под ред. Дж. Дингла. — Москва: Мир, 1980. — 342 с.
5. Малая Л. Т., Корж А. Н., Балковская Л. Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. — Харьков: Торсинг, 2000. — 432 с.
6. Оглоблина О. Г., Белова Л. А., Архакова И. А. Биохимические и клинические аспекты участия гранулоцитов и их протеиназ в поражении стенки сосудов // Терапевт. архив. — 1996. — № 5. — С. 78–80.
7. Пат. України № 45068 МПК G01N33/48; Набір для визначення активності ендотеліальної еластази в біологічних рідинах / Самохіна Л. М., Максимова Н. А. Опубл.: 15.06.2004. — Бюл. № 6. — 6 с.
8. Пат. України № 44066 МПК G01N33/48; Набір для визначення концентрації катепсину G в біологічних рідинах / Самохіна Л. М., Кравченко Н. О., Максимова Н. А. Опубл.: 17.05.2004. — Бюл. № 5. — 6 с.
9. Пат. України № 72346 МПК G01N33/48; A61J1/00, C12N9/66 Набір для визначення еластазоінгібіторної активності α -1-інгібітору протеїназ в біологічних рідинах / Самохіна Л. М. Опубл.: 15.02.2005. — Бюл. № 2. — 6 с.
10. Рудык Ю. С., Пивовар С. Н., Бондаренко Т. И. и др. Влияние "Симвастатина" на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных с нестабильной стенокардией // Укр. терапевт. журнал. — 2005. — № 3. — С. 89–95.
11. Тюрина С. Н. Влияние аргинина цитрата на проходимость бронхов и функцию эндотелия у больных со стенокардией напряжения и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом // Укр. кардиол. журнал. — 2002. — № 6. — С. 45–48.
12. Фещенко Ю. І. Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання // Нова медицина — 2005. — № 1(18). — С. 18–20.
13. Heemskerk J. W., Vossen R. C., van Dam-Mieras M. C. Polyunsaturated fatty acids and function of platelets and endothelial cells // Curr. Opin. Lipidol. — 1996. — Vol. 7. — P. 24–29.
14. Hopkins N., Cadogan E., Giles S. et al. Chronic airway infection leads to angiogenesis in the pulmonary circulation // J. Appl. Physiol. — 2001. — V. 91. — P. 919–928.
15. Vaday G. G., Lider O. Extracellular matrix moieties, cytokines and enzymes: dynamic effects on immune cell behavior and inflammation // J. Leukoc. Biol. — 2000. — Vol. 67, № 2. — P. 149–159.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭПАДОЛА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

***В. В. Ефимов, Л. С. Воейкова, В. И. Блажко,
Л. М. Самохина, И. В. Талалай***

Резюме

Проведено изучение влияния препарата Эпадол на эндотелиальную дисфункцию (ЭД) у 30 больных ХОЗЛ. Исследовали концентрацию эндотелина-1 в плазме крови, а также факторы, способствующие развитию ЭД у больных ХОЗЛ (активность эластазы, нетрипсиноподобных протеиназ, концентрацию катепсина G в плазме крови) до и после 3-х месячного курса лечения. Показано, что дополнительное назначение к базисному лечению Эпадола у больных ХОЗЛ способствовало нормализации активности эндотелиальной эластазы и концентрации катепсина G в плазме крови, а также снижению концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови, улучшало клиническое состояние больных.

APPLICATION OF EPADOL IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

***V. V. Yefimov, L. S. Voyeykova, V. I. Blazhko,
L. M. Samokhina, I. V. Talalay***

Summary

We evaluated the influence of Epadol on endothelial dysfunction (ED) in 30 COPD patients. It was determined the concentration of endothelium-1 and the factors, responsible for ED development (elastase activity, non-thrypsinlike proteinases, concentration of cathepsin G) in serum before and after 3 months treatment course. It has been shown, that Epadol, added to basis medical treatment of patients with COPD, promoted normalization of endothelial elastase activity and cathepsin G concentration in blood serum. The concentration of endothelium-1 in blood was reduced and clinical condition of patients was improved.