

Т. А. Перцева, Е. А. Лихолат, Е. В. Гуржий
**ВЛИЯНИЕ ТИОТРОПИЯ БРОМИДА НА СОСТОЯНИЕ МУКОЦИЛИАРНОГО КЛИРЕНСА
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ**

Днепропетровская государственная медицинская академия

Нарушение эскалаторной функции мукоцилиарного аппарата является одним из ведущих звеньев в патогенезе хронического обструктивного заболевания лёгких (ХОЗЛ), в частности, ведёт к формированию двух основных патологических процессов, характерных для ХОЗЛ — нарушению бронхиальной проходимости и развитию эмфиземы [10, 11]. Следовательно, в терапии ХОЗЛ необходимы препараты, улучшающие отделение патологически изменённой бронхиальной слизи, предотвращающие мукостаз и улучшающие мукоцилиарный клиренс (МЦК). В то же время многие лекарственные препараты, назначаемые с целью уменьшения одышки, купирования бронхоспазма, влияют и на МЦК [1]. Это необходимо учитывать при назначении лечения больным ХОЗЛ для достижения более полного терапевтического эффекта.

В настоящее время центральным составляющим в лечении ХОЗЛ является длительная бронходилатирующая терапия, позволяющая уменьшить выраженность симптомов болезни, снизить частоту и тяжесть обострений, повысить толерантность к физической нагрузке, улучшить показатели качества жизни больных. Среди бронходилататоров длительного действия одним из наиболее эффективных препаратов, предложенных для терапии ХОЗЛ, является холинолитик тиотропия бромид (ТБ) [3], выпускаемый фармацевтической компанией "Boehringer Ingelheim" под торговым названием СПИРИВА®. ТБ обладает селективностью с преимущественным воздействием на M_3 и M_1 подтипы мускариновых холинорецепторов [9]. Известно, что активация M_3 -холинорецепторов, расположенных на плазматических мембранах гладкомышечных и железистых клеток бронхов, проявляется не только в бронхоконстрикции, но и в повышении секреции бронхиальной слизи [10, 11]. Следовательно, ингаляция антихолинергических средств с избирательной блокадой M_3 -рецепторов будет ограничивать секрецию бронхиальной слизи и может способствовать улучшению проходимости в периферических отделах бронхолёгочной системы и, как следствие, улучшению состояния МЦК.

В связи с вышеизложенным цель настоящей работы заключалась в оценке влияния ТБ на МЦК у пациентов с ХОЗЛ.

Материалы и методы

Обследовано 23 больных ХОЗЛ 3 стадии в клинически стабильном состоянии в течение 4 недель. Пациенты были распределены на две группы: группа 1 — 12 больных, средний возраст — $62,7 \pm 1,7$ лет, индекс курения — $42,4 \pm 5,6$ пачка/лет, $ОФВ_1 = 37,9 \pm 1,6$ % от должных величин; группа 2 — 11 больных, средний возраст — $66,4 \pm 2,7$ лет, индекс курения — $39,6 \pm 6,1$ пачка/лет, $ОФВ_1 = 37,2 \pm 1,6$ %. До включения в исследование все пациенты в составе базисной терапии по поводу ХОЗЛ получали бронхолитик короткого действия и ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС). В ходе исследования пациентам группы 1 была проведена замена

бронхолитика короткого действия на ТБ (СПИРИВА®, "Boehringer Ingelheim") в дозе 18 мкг 1 раз в сутки. Фармакотерапия проводилась в течение месяца. Пациентам группы 2 также произведена замена бронхолитика короткого действия на ТБ в дозе 18 мкг 1 раз в сутки в течение месяца. В это же время для улучшения реологических свойств мокроты они получали муколитик флюдитек (5 % раствор карбоцистеина (КЦ)) по 15 мл 3 раза в день в течение 3 недель.

Оценку результатов проводили по динамике клинических симптомов, функции внешнего дыхания, состояния МЦК. Кашель оценивали по 5-балльной системе, продукцию мокроты — по 4-балльной шкале. Для оценки степени выраженности одышки использовали классификацию одышки *Medical Research Council dyspnoea scale* (MRC) [13]. На каждом визите определяли среднюю потребность в короткодействующих бронхолитиках (число ингаляций в сут.).

Состояние МЦК оценивали по уровню молекул средней массы (МСМ) в мокроте. МСМ — это продукты дегградации белков, которые образуются в бронхиальном секрете в результате активации протеолиза из секретруемых и связанных с мембранами гликопротеинов (муцинов) [2, 6]. Между состоянием МЦК, реологическими свойствами мокроты, содержанием в ней муцинов и концентрацией МСМ существует прямая корреляционная связь, что и позволило по уровню МСМ оценивать состояние МЦК.

Для комплексной оценки нарушений МЦК исследовали активность протеолитической системы мокроты по уровню трипсина (Тр), катепсина В (Кат. В), катепсина L (Кат. L), а также активность облигатных ингибиторов трипсина — α 1-антитрипсина (α 1-АТ), α 2-макроглобулина (α 2-МГ) [5]. Изучали содержание общего белка (Б), определяющего вязкость мокроты [14].

Проведена оценка динамики общей эндогенной интоксикации на фоне лечения путём определения изменения концентрации МСМ в сыворотке крови. Основанием для этого было то, что МСМ являются универсальным биохимическим маркером, отражающим уровень патологического белкового метаболизма, коррелирующий с основными клиническими и лабораторными прогностическими критериями метаболических нарушений [6].

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 с предварительным анализом закона распределения всех изучаемых параметров.

Результаты и обсуждения

До начала лечебного периода кашель и продукция мокроты отмечались у всех обследованных пациентов. Выраженность одышки по MRC, соответствующая II и III степени, отмечалась у 86,9 % больных. Средняя потребность в короткодействующих бронходилататорах составила 5,1 ингаляционные дозы в сутки. Динамика изменения клинко-функционального состояния пациентов на фоне фармакотерапии представлена в таблице 1.

Таблиця 1

Динамика клинично-функціональних показателів на фоні лікування

Показатели	Группа 1			Группа 2		
	до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p
Кашель, баллы	2,6 ± 0,5	2,0 ± 0,6	0,04	2,2 ± 0,6	1,6 ± 0,5	0,02
Мокрота, баллы	1,7 ± 0,4	1,1 ± 0,5	0,03	1,8 ± 0,4	1,0 ± 0,4	0,03
Одышка, баллы	3,6 ± 1,1	3,0 ± 0,9	0,037	3,6 ± 1,3	2,9 ± 1,0	0,014
β ₂ -агоністи, інг./сут.	5,3 ± 1,5	3,8 ± 1,3	0,007	5,0 ± 1,7	3,2 ± 1,2	0,018
ОФВ ₁ , %	37,9 ± 1,65	45,4 ± 3,69	0,05	37,2 ± 1,64	44,7 ± 2,51	0,01
ФЖЕЛ, %	73,7 ± 4,32	95,7 ± 6,93	0,01	70,9 ± 3,16	86,2 ± 3,52	0,006

Таблиця 2

Уровень МСМ и состояние протеазно-антипротеазной системы мокроты пациентов группы 1 до и после лечения

Показатели	Обследованные больные ХОЗЛ		p
	До лечения	После лечения	
МСМ, мг/л	1351,2 ± 52,4	1066,2 ± 17,1	0,0007
Т, нмоль/с. л/г белка	5,05 ± 0,34	6,11 ± 0,33	0,04
Кат. В, уд.ед./г белка	41,31 ± 2,98	48,49 ± 4,75	0,19
Кат. L, уд.ед./г белка	91,25 ± 6,99	79,96 ± 3,89	0,24
α1-АТ, мкмоль/с. л/г белка	2,31 ± 0,04	2,27 ± 0,08	0,69
α2-МГ, мкмоль/с. л/г белка	0,352 ± 0,012	0,347 ± 0,019	0,80
Б, г/л	46,4 ± 1,66	38,7 ± 1,64	0,006

Таблиця 3

Уровень МСМ и состояние протеазно-антипротеазной системы мокроты пациентов группы 2 до и после лечения

Показатели	Обследованные больные ХОЗЛ		p
	До лечения	После лечения	
МСМ, мг/л	1482,8 ± 70,2	1197,8 ± 62,3	0,01
Т, нмоль/с. л/г белка	4,08 ± 0,20	5,17 ± 0,36	0,01
Кат. В, уд.ед./г белка	37,31 ± 1,76	43,22 ± 2,34	0,05
Кат. L, уд.ед./г белка	110,72 ± 7,29	96,26 ± 3,13	0,15
α1-АТ, мкмоль/с. л/г белка	2,38 ± 0,04	2,36 ± 0,02	0,76
α2-МГ, мкмоль/с. л/г белка	0,375 ± 0,010	0,360 ± 0,006	0,29
Б, г/л	49,9 ± 1,80	43,5 ± 1,76	0,03

При сравнении с исходными данными в группе 1 выраженность кашля уменьшилась в 1,3 раза, продукция мокроты — в 1,5 раза, выраженность одышки снизилась в 1,2 раза, потребность в короткодействующих бронходилататорах — в 1,4 раза. Показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ возросли на 19,7 и 29,8 %, соответственно. В группе 2 кашель уменьшился в 1,38 раза, продукция мокроты — в 1,8 раза, выраженность одышки — в 1,2 раза, потребность в короткодействующих бронходилататорах — в 1,5 раза. Показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ возросли на 20,1 и 21,5 %, соответственно. Поскольку возрастание ФЖЕЛ

может существенно влиять на повышение переносимости физических нагрузок, наблюдаемое явление свидетельствует о позитивном влиянии ингаляций ТБ при лечении больных ХОЗЛ 3 стадии.

Динамика изменения биохимических показателей мокроты, характеризующих состояние МЦК, на фоне различных режимов фармакотерапии представлена в таблицах 2, 3.

Установлено, что в динамике на фоне проводимой терапии произошло статистически значимое снижение концентрации МСМ в мокроте у пациентов группы 1 на 21,1 %, у пациентов группы 2 — на 19,2 %. Сходную тенденцию в обеих группах можно объяснить угнетающим влиянием ТБ на секрецию бронхиальных желез. Таким образом, за счёт уменьшения объёма бронхиальной секреции произошло снижение концентрации муцинов, а, следовательно, и МСМ, что является объективным критерием улучшения состояния МЦК. Уменьшение застоя трахеобронхиального содержимого может способствовать уменьшению колонизации микроорганизмов в нём, что будет препятствовать пролонгации воспалительного процесса, усугублению бронхиальной обструкции, вентилиционно-перфузионных нарушений и оксидативного стресса. Вышеописанная динамика концентрации МСМ может быть объяснена также дополнительным противовоспалительным эффектом ТБ за счёт его преимущественного влияния на М₃-рецепторы [3, 7]. Так как МСМ — это продукты протеолиза, а дисбаланс между активностью протеазной и антипротеазной систем особенно отчётливо проявляется при воспалении, следовательно, противовоспалительный эффект ТБ также играет роль в снижении концентрации МСМ.

С другой стороны, поскольку к МСМ применимы основные критерии токсичности (многообразие вызываемых патофизиологических изменений на молекулярном, клеточном и системном уровнях [4]), они оказывают токсическое влияние и усугубляют нарушение функции реснитчатого эпителия дыхательных путей. Следовательно, под влиянием ТБ происходит прерывание порочного круга негативного воздействия на МЦК.

Угнетающим влиянием ТБ на бронхиальную секрецию также можно объяснить статистически значимое уменьшение концентрации белка в мокроте у пациентов обеих групп (в группе 1 — на 16,6 %, в группе 2 — на 12,9 %). В группе 2 дополнительное влияние на реологические свойства мокроты оказывает КЦ, что может быть объяснимо его способностью уменьшать гипертрофию слизистых желез, а при длительном применении — снижать число бокаловидных клеток [1]. Полученное сниже-

Таблиця 4

Уровень МСМ в сыворотке крови больных ХОЗЛ

Показатели	Группа 1			Группа 2		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
МСМ, мг/л	776,0 ± 31,1	672,4 ± 30,4	0,03	824,5 ± 30,1	680,0 ± 28,9	0,004

ние содержание белка в бронхиальном секрете приводит к уменьшению вязкости бронхиальной слизи, что восстанавливает подвижность ресничек и их очистительную функцию. Клинически это проявилось снижением вязкости мокроты, улучшением её отхождения, уменьшением её количества.

У пациентов обеих групп на фоне проводимой терапии отмечено достоверное повышение активности трипсина в мокроте: в группе 1 — повышение на 20,9 % ($p = 0,04$), в группе 2 — на 26,7 % ($p = 0,01$). Полученный результат можно объяснить влиянием активных компонентов лекарственных препаратов на цистеиновые катепсины В и L, которые осуществляют постсинтетическую модификацию трипсиногена в трипсин. Превращение зимогена в трипсин активируется под влиянием катепсина В, в то время как катепсин L инактивирует трипсин [12]. Тиоловая группа ТБ обусловила повышение активности цистеинового катепсина В в группе 1 на 17,3 %, но статистически незначимое ($p = 0,19$); в группе 2 повышение составило 15,8 %, но является статистически достоверным ($p = 0,05$). Химическое строение КЦ (S-замещённое производное L-цистеина — карбоксиметилцистеин) обусловило его дополнительное влияние на активность цистеинового катепсина В в бронхиальном секрете пациентов группы 2. Снижение активности катепсина L статистически незначимо в обеих группах: в группе 1 — 12,4 % ($p = 0,24$), в группе 2 — 13,1 % ($p = 0,15$), однако более существенная тенденция отмечена в группе 2. Сложившиеся условия обусловили активацию превращения трипсиногена в трипсин, следующее за этим повышение литических свойств мокроты, снижение её вязкоэластических свойств и улучшение работы МЦК.

В это же время на фоне лечения не отмечено статистически значимого изменения активности антипротеаз. Так, в группе 1 $\alpha 1$ -АТ снизился на 1,8 % ($p = 0,69$), $\alpha 2$ -МГ — на 1,4 % ($p = 0,80$); в группе 2 снижение $\alpha 1$ -АТ составило 0,9 % ($p = 0,76$) и $\alpha 2$ -МГ — 4 % ($p = 0,29$). Следовательно, активация локальных трипсинолитических свойств мокроты при неизменной антипротеазной активности привела к улучшению реологических показателей мокроты и улучшению условий функционирования МЦК.

При изучении динамики изменения концентрации МСМ в сыворотке крови в обеих группах отмечена статистически достоверная положительная динамика (табл. 4): в группе 1 снижение концентрации МСМ составило 13,4 %, ($p = 0,03$), в группе 2 — 17,6 %, ($p = 0,004$), что коррелирует с положительной динамикой в течении хронического воспалительного процесса в дыхательных путях.

Выводы

Применение препарата СПИРИВА® у пациентов с ХОЗЛ позволило не только уменьшить клинические проявления болезни, улучшить показатели функции внешнего дыхания, но и оказать нормализующее действие на

биохимический состав бронхиального секрета, что положительно сказывается на состоянии МЦК.

У больных ХОЗЛ хороший эффект наблюдается при сочетании бронхолитических препаратов с муколитиками. Наличие вязкой мокроты препятствует доступу ингаляционных препаратов к слизистой бронхов, поэтому "отмывание" слизистой может усиливать эффективность препаратов и, соответственно, уменьшать дозу последних.

Добавление к терапии препаратом СПИРИВА® муколитика с мукорегуляторными свойствами КЦ даёт дополнительный положительный эффект в отношении влияния на биохимический состав бронхиального секрета, что благоприятнее в плане прогноза.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Амелина Е. Л. Мукоактивная терапия / Под ред. А. Г. Чучалина, А. С. Белевского. — Москва: Издательский дом "Атмосфера", 2006. — 128 с.
2. Громашевська Л. Л. "Середні молекули" як один з показників "метаболическої інтоксикації" в організмі // Лаб. діагностика. — 1997. — № 1. — С. 11–16.
3. Возможности комбинированной ингаляционной терапии тиотропия бромидом и беклометазона дипропионатом у больных тяжелой хронической обструктивной болезнью лёгких // Овчинникова Е. А., Жестков А. В., Косарев В. В., Лимарева Л. В. // Пульмонология. — 2006. — № 4. — С. 68–73.
4. Емельянов А. В. Бронхолитическая терапия хронической обструктивной болезни лёгких стабильного течения // Пульмонология. — 2005. — № 5. — С. 115–121.
5. Карягина И. Ю., Зарембский Р. А., Балябина М. Д. Использование метода комплексного определения активности трипсиноподобных протеиназ, а1-антитрипсина и а2-макроглобулина в гастроэнтерологической клинике // Лаб. дело. — 1990. — № 2. — С. 10–13.
6. Карягина Е. В., Белова С. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. — 2004. — № 3. — С. 3–8.
7. Лещенко И. В., Эсаулова Н. А. Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни лёгких // Пульмонология. — 2005. — № 3. — С. 101–111.
8. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: Методичні рекомендації. — К., 1998. — 43 с.
9. Опыт применения тиотропия бромида (Спирива) в течение 12 месяцев у больных хронической обструктивной болезнью лёгких / Комлев А. Д., Кузьяев А. И., Кузенкова В. Е. и др. // Пульмонология. — 2006. — № 3. — С. 107–112.
10. Феценко Ю. И., Яшина Л. А., Горовенко Н. Г. Хронические обструктивные заболевания легких. — К.: Морион, 2002. — 79 с.
11. Феценко Ю. И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких // Укр. пульмон. журн. — 2002. — № 1. — С. 5–10.
12. Figarella C., Miszczuk-Jamska B., Barret A. J. Possible lysosomal activation of pancreatic zymogens. Activation of both human trypsinogens by cathepsin B and spontaneous acid activation of human trypsinogen 1. // Biol. Chem. Hoppe-Seyler. — 1988. — 369, Suppl. — P. 293–298.
13. Global initiative for chronic obstructive lung disease: NHLBI/WHO Workshop. — Executive summary. — Updated 2005.
14. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. Protein measurement with Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. — 1951. — V. 193, № 1. — P. 265–275.

ВЛИЯНИЕ ТИОТРОПИЯ БРОМИДА НА СОСТОЯНИЕ МУКОЦИЛИАРНОГО КЛИРЕНСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Т. А. Перцева, Е. А. Лихола, Е. В. Гуржий

Резюме

Изучено состояние мукоцилиарного клиренса (МЦК) у 23 больных хроническим обструктивным заболеванием лёгких в стадии стабильного течения на фоне лечения тиотропия бромидом (ТБ) и ТБ в комбинации с карбоцистеином (КЦ). Эффективность лечения оценивалась по динамике клинических симптомов, функции внешнего дыхания (ОФВ₁, ФЖЕЛ), состояния МЦК (уровень молекул средней массы в мокроте, состояние протеазно-антипротеазной системы и уровня белка мокроты). Результаты лечения продемонстрировали уменьшение клинических проявлений болезни, улучшение показателей функции внешнего дыхания, нормализацию биохимического состава бронхиального секрета, что положительно сказывается на состоянии МЦК. Добавление КЦ обеспечивает дополнительный положительный эффект на биохимический состав бронхиального секрета.

THE INFLUENCE OF TIOTROPIUM BROMIDE ON MUCOCILIARY CLEARANCE'S CONDITION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

T.A. Pertseva, E.A. Lykholat, E.V. Gurzhiy

Summary

Mucociliary clearance's (MCC) condition in 23 patients with stable severe chronic obstructive pulmonary disease was studied under the treatment of tiotropium bromide (TB) and TB in combination with carbocysteine. The efficacy of treatment was evaluated with dynamics of clinical symptoms, spirometry (FEV₁, FVC), MCC's condition (medium weight molecules' level in sputum, proteinase-antiproteinase system's condition and protein's level in sputum). Results of treatment had demonstrated a reduction of clinical manifestation of the disease, the improvement of data of spirometry, the normalization of biochemical content of bronchial secret, which leads to improvement of MCC's condition. The addition of carbocysteine gives additional positive effect on biochemical content of bronchial secret.