

Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин
ВЛИЯНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА АЛЬВЕОЛЯРНО-КАПИЛЛЯРНУЮ
ПРОНИЦАЕМОСТЬ ПРИ КОМОРБИДНОЙ РЕНОПУЛЬМОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Научно-исследовательская лаборатория адаптационной медицины АМН Украины, г. Донецк*

Актуальность изучения и поиска новых подходов к лечению коморбидной ренопульмональной патологии определяется главным образом тем, что хронический гломерулонефрит (ХГН) по-прежнему лидирует в структуре причин хронической почечной недостаточности [8], а хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) занимает 4-е место в мире по частоте летальных исходов людей старше 45 лет [10, 14, 19, 21].

Практический врач-интернист ежедневно сталкивается с коморбидной патологией внутренних органов, значительно осложняющей выбор лечебной тактики и снижающей суммарную результативность терапии [5, 18]. К сожалению, общепринятые сегодня стандарты и подходы и принципы предполагают лечение лишь каждого из заболеваний в отдельности без учета наличия и особенностей течения сопутствующей патологии [14, 25].

Учитывая общность факторов прогрессии (табл. 1), неблагоприятный прогноз и высокую смертность, дальнейшая разработка новых направлений лечения коморбидных состояний представляется нам актуальной.

Цель работы заключалась в оценке влияния липосомальных препаратов на состояние альвеолярно-капиллярной проницаемости для газов при коморбидной ренопульмональной патологии.

Материал и методы

Под наблюдением находились 124 больных с коморбидной ренопульмональной патологией. В 1-ю группу наблюдения включено 35 пациентов с сочетанной патологией (ХГН+ХОЗЛ), которые получали липофлакон и липин (фосфатидилхолин) в виде ингаляций при помощи ультразвукового небулайзера «Little doctor LD-250U». Суспензию липина (липофлавона) готовили *ex tempore* в асептических условиях путем добавления во флакон с 0,5 г лиофилизированного препарата стерильного физиологического раствора в количестве 10,0 мл. После встряхивания суспензию заливали в ингалятор в разовой дозе 10–15 мг/кг массы тела. Курс лечения состоял из 10 ингаляций. Ингаляцию липина проводили утром, а липофлавона — вечером. Пациенты 2-ой группы (30 больных) с аналогичной патологией получали только базисную терапию ХОЗЛ и ХГН (контроль). В 3-ю группу включены пациенты ХГН но без ХОЗЛ (59 человек) (второй контроль). Группы больных статистически не различались по возрасту, длительности заболеваний, морфологическому варианту ХГН, стадии артериальной гипертензии (табл. 2). Все пациенты получали базисную терапию ХОЗЛ, которая включала ингаляции бета-2-агонистов пролонгированного действия и/или М-холинолитиков, при необходимости к лечению добавляли ингаляционные глюкокортикоиды и муколитики [16, 17]. Стандартная терапия ХГН у

пациентов всех групп предполагала низкие дозы аспирина и/или дипиридамола. При артериальной гипертензии пациенты получали дополнительно ингибитор ангиотензин-превращающего фермента и/или дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов.

Диффузионную способность легких (*diffusing capacity of the lung for CO (DLCO)*) изучали при помощи бодиплетизмографа, оснащенного приставкой для определения DLCO (бодиплетизмограф с газоанализатором «Master Screen Body», фирмы «Jaeger», Германия) с использованием метода одиночного вдоха [2, 9]. Каждому пациенту определение DLCO выполняли дважды — до лечения и после окончания 10 дневного курса ингаляций. При помощи тонкоигльной биопсии под контролем сонографии выполняли биопсию почки, а препараты почечной ткани окрашивали гематоксилин-эозином, Конго-рот (для исключения амилоидоза), ставили ШИК-реакцию.

В исследование включали больных ХГН без нефротического синдрома, в том числе в гипертензивной стадии заболевания с сохранной функцией почек при наличии сопутствующей ХОЗЛ 1–2 стадии при стабильном течении заболевания.

Критериями невключения в исследование считали пациентов с пылевой этиологией заболеваний легких, эмфиземой и легочным фиброзом, легочной гипертензией > 25 мм рт. ст. (давление в легочной артерии измеряли при помощи оценки транстрикуспидального кровотока на эхокардиографе «Vivid 3», США), выраженной дыхательной недостаточностью, легочным сердцем. Не включали больных с вторичным амилоидозом почек, почечной недостаточностью, нефротическим синдромом и признаками тотального фибропластического процесса по данным нефробиопсии.

Статистическую обработку выполняли при помощи программ «Statistica 6» и «Biostatistica 4.03» с подсчетом критериев Хи-квадрат и Стьюдента. Статистически значимые различия определяли при уровне значимости (p) < 0,05.

Результаты и обсуждение

Рисунок 1 отражает показатели DLCO при ренопульмональной патологии (пояснения на рисунке). На рисунке 2 показана динамика DLCO в каждой из групп до и после лечения. До лечения в 1-ой группе величина DLCO была наименьшей среди трех групп пациентов и на фоне ингаляций липина и липофлавона возросла до 18,2 мл/мин/мм рт. ст. (различия до и после лечения статистически достоверны). У пациентов 2-ой группы, которые получали так же, как больные 1-ой, лишь базисную терапию, но без ингаляций липосомальных препаратов, величина DLCO практически не изменилась (13,9 до и 14,2 мл/мин/мм рт. ст. после лечения). В 3-ей группе величина DLCO до

Таблиця 1

Общность факторов прогрессии сочетанной ренопульмональной патологии

Факторы прогрессии	ХГН	ХОЗЛ
Роль вирусов и бактерий в активации сочетанной патологии	+	+
Курение	+	+
Системный воспалительный процесс	+	+
Сенсибилизация к продуктам жизнедеятельности вирусов и бактерий	+	+
Системная артериальная гипертензия	+	+
Гиперсимпатикотония	+	+
Стимуляция симпатической нервной системы при использовании бета-2-агонистов и метилксантинов	+	+
Микробный дисбиоз при использовании системных или топических глюкокортикоидных гормонов	?	+
Гиперфльтрационный синдром, усугубляемый при использовании бета-2-агонистов и метилксантинов	+	-
Гипоксемия и тканевая гипоксия	+	+
Метаболический синдром, гиперлипидемии	+	+
Избыточная масса тела	+	+

и после лечения статистически не изменялась. В этой группе величина DLCO как до, так и после окончания наблюдения оставалась высокой по сравнению с пациентами с сопутствующим ХОЗЛ. Учитывая, что в исследование не включали пациентов с признаками легочного фиброза, легочной гипертензии и бронхообструктивным синдромом, легочным сердцем, по-видимому, при коморбидной патологии ведущую роль играют другие факторы, оказывающее негативное влияние на альвеолярно-капиллярную проницаемость для газов [3]. Среди возможных причин такого феномена могут рассматриваться альвеолярный фиброз, реактивный воспалительный отек, спазм капилляров малого круга кровообращения, дефицит альфа-1-антитрипсина и другие [6, 7, 11, 22, 23]. Немногочисленные работы, посвященные исследованию эффектов липосомальных препаратов, не раскрывают причин и механизмов их влияния на трансальвеолярные процессы переноса газов [12, 13, 15]. Возможно, что липосомальные препараты обладают способностью влиять на сурфактантные системы и альвеолярное поверхностное натяжение [18, 20, 25]. В группах пациентов ХГН с сопутствующей ХОЗЛ (2-я и 3-я группы больных) исходные результаты DLCO низкие. Применение ингаляций липосомальных средств в 1-ой группе способствовало увеличению альвеолярно-капиллярной проницаемости. Вполне естественным является тот факт, что у пациентов ХГН без ХОЗЛ (3-я группа больных) показатели трансмембранного переноса газов имеют не только более высокие значения, чем у пациентов с ХОЗЛ (1-я и 2-я группы), но в процессе ингаляций липосомальных препаратов DLCO не претерпевает каких-либо статистически значимых изменений.

Таблиця 2

Характеристика больных и особенностей течения сочетанной патологии

Характеристика	Группы больных		
	ХГН+ХОЗЛ		3-я (n=59)
	1-я (n=35)	2-я (n=30)	
Средний возраст больных, (M±m, лет)	35,1±0,9	33,9±1,2	36,5±2,9
Пол больных (м/ж), абс.	25/10	22/8	48/11
Критерий достоверности различия больных по полу (χ^2) и доверительный уровень (p)	$\chi^2=1,4$, p=0,5		
Средняя продолжительность ХОЗЛ, (M±m, годы)	8,9±0,3	9,1±0,4	—
Стадии ХОЗЛ, абс (%): I II	24(68,6%) 11(31,4%)	19(63,3%) 11(36,7%)	—
Критерий достоверности различия стадий ХОЗЛ (χ^2) и доверительный уровень (p)	$\chi^2=0,5$, p=0,6		
Средняя продолжительность ХГН, (M±m, годы)	3,4±0,2	3,6±0,09	3,9±0,2
Морфологические варианты ХГН, абс (%): – мезангиопролиферативный – мезангиокапиллярный – фокально-сегментарный гломерулосклероз–гиалиноз	6(17,1%) 3(8,6%) 2(5,7%)	5(16,7%) 2(6,7%) 1(3,3%)	13(22,0%) 4(6,8%) —
Критерий достоверности различия частоты морфологических вариантов ХГН (χ^2) и доверительный уровень (p)	$\chi^2=3,4$, p=0,4		
Стадии артериальной гипертензии, абс (%): I II	7(20,0%) 5(14,3%)	6(20,0%) 5(16,7%)	12(20,3%) 5(8,5%)
Критерий достоверности различия частоты артериальной гипертензии (χ^2) и доверительный уровень (p)	$\chi^2=0,8$, p=0,6		

DLCOunc absolute	DLCOunc % p/c	DLCOcor absolute	DLCOcor % p/c	DL/VA absolute	DL/VA % p/c	VA absolute	VA % p/c	IVC absolute	BHT absolute	FiCO absolute	FeCO absolute
35.62		35.62		4.83		7.38					
31.73	89			4.79	99	6.62	90	4.49	9.55	1.33	0.44
33.64	94			5.19	107	6.48	88	4.36	9.52	1.33	0.41
32.68	92			4.99	103	6.55	89	4.42			

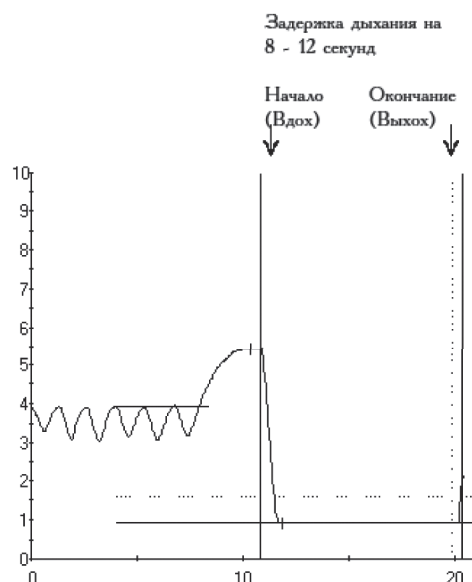


График серого цвета - пресанализ газа, который пациент вдыхает (что соответствует началу задержки дыхания)
 График черного цвета - постанализ выдохнутого газа, (что соответствует окончанию задержки дыхания)
 График пунктиром в середине пика CO - наблюдается при патологии, сопровождающийся снижением диффузии

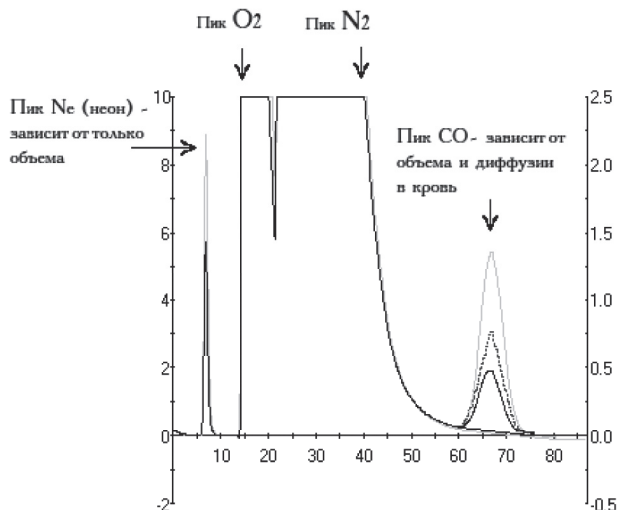


Рис. 1. DLCO при ренопульмональной патологии

Аббревиатуры: O₂ - кислород, CO - оксид углерода, N₂ - азот, Ne - неон.

В настоящее время в различных областях медицины (пульмонологии, онкологии, ревматологии, офтальмологии, гепатологии) широко применяются липосомальные препараты [24]. Липосомы — это микроскопические сферические частицы, заполненные жидкостью, их мембрана состоит из молекул тех же природных фосфолипидов, что входят в состав клеточных мембран человека. Водорастворимые (гидрофильные) лекарственные вещества могут быть заключены во внутреннее водное пространство липосом, а жирорастворимые (гидрофобные) включаются в бислойную липидную мембрану.

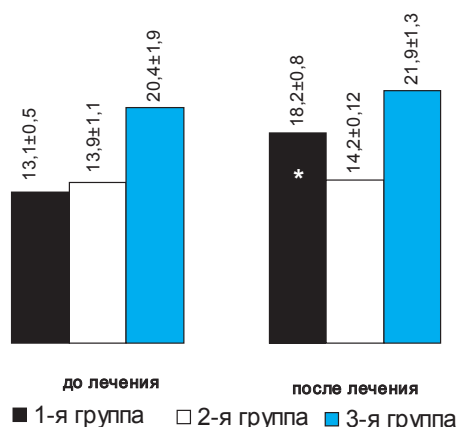


Рис. 2. Динамика DLCO до и после лечения в группах больных, $M \pm m$ (мл/мин/мм рт. ст.)

Примечание: * различия между аналогичными показателями до и после лечения статистически достоверны при $p < 0,05$

Липосомальные препараты (липин и липофлаван) являются продуктами нанобиотехнологии [23]. Они обладают рядом несомненных преимуществ по сравнению с традиционными лекарственными средствами: цитопротекторным, транспортным, обеспечивает продолжительный период действия транспортируемого липосомой препарата, защищают лекарственные вещества от разрушения ферментами, способствуют локальной доставке транспортируемого лекарства, за счет чего и повышает его биодоступность [1, 20].

Фосфолипидная мембрана обладает свойствами полупроницаемого барьера, легко пропускающего воду, но препятствующего проникновению растворенных в ней веществ [18]. Для практического применения липосом исключительно важна их способность заключать в себя и фиксировать лекарственные вещества. Включение таких препаратов в липосомы может значительно повысить их терапевтическую эффективность. Лекарственный препарат, находящийся в липосоме, защищен ее мембраной от действия неблагоприятных факторов [3], благодаря чему формируется депо, из которого препарат высвобождается дозированно. В последние годы липосомальные препараты стали применяться и в пульмонологии, поскольку обладают бронхоспазмолитическим, муколитическим и антиоксидантным действием [4, 13, 15]. Липосомальные препараты в настоящее время пока еще не применяются широко в нефрологии. Имеются сообщения об экспериментальных результатах применения их при нефропатиях. Вместе с тем, они могут широко

применяться и в нефрологии, поскольку обладают способностью оказывать мембраностабилизирующее действие. Это может быть патогенетическим обоснованием для применения липосомальных препаратов при нефропатиях, в основе которых лежат процессы нарушения клубочковой проницаемости.

Выводы

Сопутствующая хроническая бронхолегочная патология у больных хроническим гломерулонефритом существенно ухудшает диффузионную способность легких. Ингаляционная терапия с использованием липосомальных препаратов на фоне стандартной базисной терапии ХГН и ХОЗЛ, способствует увеличению альвеоларно-капиллярной проницаемости, в связи, с чем может рассматриваться в качестве локальной патогенетической терапии у больных с хронической бронхопупмональной патологией при коморбидных состояниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабицкая С. В., Жукова М. В., Кисель М. А. и др. Инкапсулирование доксорубина в липосомы, содержащие фосфатидилэтанол. Влияние на токсичность и накопление антибиотика в миокарде // Химико-фарм. журнал. — 2006. — № 3. — С. 36–38.
2. Басанец А. В., Остапенко Т. А. Визначення дифузійної здатності альвеолокапілярної мембрани як біомаркера ранніх ознак функціональних порушень у хворих на пневмокніоз від впливу вугільного пилу // Укр. пульмонолог. журнал. — 2007. — № 1. — С. 41–44.
3. Бажутин Н. Б., Золин В. В., Колокольцов А. А., Таргонский С. Н. Перспективы применения липосомальных препаратов в медицинской практике // Здоров'я України. — 2007. — № 3. — С. 71.
4. Колокольцов А. А., Золин В. В., Таргонский С. Н., Бажутин Н. Б. Терапевтическая эффективность Липоферона липосомального в профилактике и лечении вирусных инфекций // Здоров'я України. — 2007. — № 7. — С. 74–75.
5. Короли Н. А., Орлова Е. Е., Маркова А. В., Ребров А. П. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких // Тер. Архив. — 2008. — № 3. — С. 1–23.
6. Коркушко О. В., Асанов Э. О., Писарук А. В., Чеботарев Н. Д. Особенности диффузионной способности и равномерности вентиляции легких при гипоксическом стрессе у людей пожилого возраста // Укр. пульмонолог. журнал. — 2007. — № 2. — С. 39–41.
7. Коркушко О. В., Лишневская В. Ю., Дужак Г. В. Возрастные особенности функционального состояния эндотелия микрососудов // Кровообіг та гемостаз. — 2007. — № 4. — С. 5–11.
8. Нефрология. Под ред. Е. М. Шиловой. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 688 с.
9. Полянская М. А. Бодиплетизмография и исследование DLCO — методика проведения и интерпретация результатов // Здоров'я України. — 2008. — № 6. — С. 52–53.
10. Фещенко Ю. И., Гаврисюк В. К., Дзюблик А. Я. Фармакотерапия больных с обострениями хронического обструктивного заболевания легких // Укр. пульмонолог. журнал. — 2008. — № 2. — С. 5–8.
11. Agusti A. G. N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2005. — № 2. — P. 367–370.
12. Chi L., Piao Z., Liu Y. Change of pulmonary diffusing capacity, membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume in patients with COPD and connective tissue disease at rest and post exercise // Zhonghua Jie. He. He. Hu. — 2001. — Vol. 21, № 6. — P. 344–347.
13. Cui J., Li C., Wang C., Li Y. et al. Repeated injection of pegylated liposomal antitumor drugs induces the disappearance of the rapid distribution phase // J. Pharm. Pharmacol. — 2008. — Vol. 60(12). — P. 1651–1657.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Workshop report, global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. Update 2007. Bethesda, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2007.
15. Elbayoumi T. A., Torchilin V. P. Liposomes for targeted delivery of anti-thrombotic drugs // Expert Opin. Drug Deliv. — 2008. — Vol. 5, № 11. — P. 1185–1198.
16. Ferguson M. K., Vigneswaran W. T. Diffusing capacity predicts morbidity after lung resection in patients without obstructive lung disease // Ann. Thorac. Surg. — 2008. — Vol. 85, № 4. — P. 1158–1164.
17. Plant P. K., Elliott M. W. Chronic obstructive pulmonary disease: management of ventilatory failure in COPD // Thorax. — 2003. — Vol. 58. — P. 537–542.
18. Plosker G. L. Pegylated liposomal doxorubicin: a Review of its Use in the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma // Drugs. — 2008. — Vol. 68, № 17. — P. 2535–2551.
19. Rassi D. M., Maidment G., Black F. M. The pathology of occupational lung disease // Sign In as Individual Imaging. — 2003. — Vol. 15. — P. 31–39.
20. Sakai H., Gotoh T., Imura T. et al. Preparation and properties of liposomes composed of various phospholipids with different hydrophobic chains using a supercritical reverse phase evaporation method // J. Oleo. Sci. — 2008. — Vol. 57, № 11. — P. 613–621.
21. Sin D. D., Anthonisen N. R., Soriano J. B., Agusti A. G. Mortality in COPD: role of comorbidities // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 28. — P. 1245–1257.
22. Yeoh C. I., Yang S. C. Pulmonary function impairment in pneumoconiotic patients with progressive massive fibrosis // Chang. Gung. Med. J. — 2002. — Vol. 25, № 2. — P. 72–80.
23. Uchida T., Taneichi M. Application of surface-linked liposomal antigens for the development of vaccines // Nippon. Rinsho. — 2008. — Vol. 66, № 10. — P. 1894–1902.
24. Vanniasinghe A. S., Bender V., Manolios N. The potential of liposomal drug delivery for the treatment of inflammatory arthritis // Semin. Arthritis. Rheum. — 2008. — Vol. 14. — P. 185–190.
25. Wang H. Y., Xu Q. F., Ding H. J. et al. Measurement of alveolar-arterial partial pressure of oxygen difference in patients with chronic obstructive pulmonary disease both at rest and during maximal exercise // Zhonghua. Yi. Xue. Za. Zhi. — 2007. — Vol. 4, № 87, № 45. — P. 3192–3195.

ВЛИЯНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА АЛЬВЕОЛЯРНО-КАПИЛЛЯРНУЮ ПРОНИЦАЕМОСТЬ ПРИ КОМОРБИДНОЙ РЕНОПУЛЬМОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин

Резюме

Изучена диффузионная способность легких под влиянием липосомальных препаратов при коморбидной ренопупмональной патологии. Установлено, что наличие сопутствующей хронической бронхопупмональной патологии значительно ухудшает диффузионную способность легких, а ингаляции липосомальных препаратов увеличивает альвеоларно-капиллярную проницаемость для кислорода, что может рассматриваться с позиции локальной патогенетической терапии при хронической бронхопупмональной патологии.

INFLUENCE OF LIPOSOMAL DRUGS ON ALVEOLAR-CAPILLARY PENETRABILITY IN PATIENTS WITH CONCOMITANT KIDNEY AND LUNG DISEASES

G. A. Ignatenko, I. V. Mukhin

Summary

Diffusing capacity of the lungs for CO under the influence liposomal drugs in patients with concomitant kidney and lung diseases was studied. It was established that concomitant lung diseases considerably worsened diffusing capacity of lungs; inhaled liposomal drugs increased alveolar-capillary penetrability for oxygen. This should be considered for local pathogenesis' therapy in chronic pulmonary diseases.