

УДК: 615.27:616.24

Влияние мексидола на клинико-иммунологический статус пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Бурнашкина О. Н., Селезнёва Н. М., Котляров А. А.

В статье приводится оценка эффективности терапии мексидолом на клинико-иммунологический статус пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких. Рассматриваются переносимость физической нагрузки, качество жизни и вероятность выживаемости пациентов с ХОБЛ на фоне включения мексидола в схему лечения. Установлено, что использование данного препарата в комплексной терапии пациентов с ХОБЛ сопровождается положительной динамикой респираторных симптомов, повышает качество жизни пациентов. У больных с ХОБЛ выявлена депрессия поглотительной способности нейтрофильных фагоцитов и повышение их метаболической активности с образованием реакционноспособных активных форм кислорода, вероятность 4-х летней выживаемости у пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: мексидол, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), нейтрофильные гранулоциты (НГ)

The effect of Mexidol on clinical and immunological status of patients with chronic obstructive pulmonary disease

Burnashkina O. N., Selezneva N. M., Kotlyarov A. A.

The assessment of efficiency of meksidol therapy on clinical and immunological status has been made for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the acceptability of physical loads, quality of life and probability of survival of patients with COPD being considered against the background of mexidol treatment. It has been established that the use of this preparation in a complex therapy for COPD patients is accompanied by positive dynamics of respiratory symptoms and improves the quality of life of patients. Patients with COPD have a depression of absorbency of neutrophil phagocytics capacity and increasing its metabolic activity with the formation of reactive oxygen species, the probability of a 4

year survival in patients with COPD.

Keywords: meksidol , chronic obstructive pulmonary disease (COPD), neutrophil phagocytics.

Введение

ХОБЛ является актуальной проблемой, так как следствиями заболевания являются ограничение физической работоспособности, инвалидизация пациентов, а в ряде случаев — смерть [8, 9]. В России по результатам подсчетов с использованием эпидемиологических маркеров предположительно около 11 млн. больных, а по официальной медицинской статистике — около 1 млн [4, 6]. Это разночтение связано с тем, что заболевание диагностируется в поздних стадиях, когда лечение не позволяет затормозить неуклонно прогрессирующий патологический процесс [5, 7].

По данным А. Г. Чучалина и Р. М. Хаитова, на течение и прогноз ХОБЛ в значительной степени оказывает влияние состояние иммунной системы, отдельных ее факторов, уровень секреции гуморальных медиаторов воспаления. Большое значение придается иммунным механизмам и цитокиновой регуляции в развитии пролиферативной стадии воспаления в процессе ремоделирования бронхов при заболеваниях легких различной этиологии. Активированные эффекторные клетки иммунной системы выделяют более 50 медиаторов воспаления, которые приводят к бронхиальной обструкции вследствие отека, гиперсекреции слизи, изменения реологических свойств мокроты, морфологической перестройки бронхиального дерева и дальнейшей колонизации бронхиального дерева патогенными микроорганизмами.

Таким образом, несмотря на имеющиеся работы, посвященные изучению иммунологических аспектов патогенеза ХОБЛ механизмов ее проградентного течения, эта проблема далека от своего разрешения. Не изучены иммунологические критерии тяжелой степени ХОБЛ, отсутствуют биологические маркеры — критерии индивидуального прогноза состояния пациента при данной патологии.

Цель исследования

Основной целью настоящего исследования явилось изучение динамики клинических симптомов, функции внешнего дыхания у пациентов ХОБЛ при назначении разных режимов лечения. Оценить состояние фагоцитарной системы и антителозависимого иммунитета у больных ХОБЛ в процессе лечения.

Материал и методы

Материалом для наших исследований послужили 122 больных ХОБЛ в стадии обострения, находившихся на стационарном лечении в 16 отделении ГКБ № 4 в 2014 году.

Критериями отбора для исследования явилось наличие у больного: наличие хронических симптомов (кашель, мокрота, одышка); ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70 % от должного; ОФВ₁ от 50 до 80 % от должного; усиление одышки; увеличение количества мокроты и усиление «гнойности» мокроты; согласие больного на участие в исследовании.

Все пациенты находились в периоде обострения ХОБЛ (GOLD, 2007).

В исследование не включались больные, имеющие крайне тяжелое течение ХОБЛ, тяжелые сопутствующие заболевания, а также лица с острыми или обострениями других хронических заболеваний.

Пациенты были разделены на 2 группы. Пациенты I группы (n = 60) — (группа контроля) получали лечение согласно рекомендациям международных согласительных документов (GOLD, 2007). Пациентам II группы (n = 62) — (группа исследования) дополнительно назначали мексидол: в дозе 250 мг в сутки внутривенно капельно в течение 14 дней.

"Мексидол" — препарат, обладающий антиоксидантными свойствами, регулятор метаболической активности клеток, ингибитор свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов. Его активно используют для лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, при неврозоподобных состояниях, острых интоксикациях разного генеза, при нарушениях мозгового кровообращения и т.д.

У пациентов с ХОБЛ активируется перекисное окисление липидов, наблюдаются торможение активности антиоксидантной системы, избыточное образование биогенных аминов, расстройство нуклеинового обмена, что закономерно приводит к дисбалансу иммунной системы. Препарат "Мексидол", влияющий на физико-химические свойства клеточной мембраны, улучшающий энергосинтетическую функцию митохондрий и энергетический обмен в клетке, может оказывать модулирующее действие на активность любых клеток, в том числе и иммунных, у больных ХОБЛ [3].

На кафедре фармакологии МГУ им. Н.П. Огарева проф. В. И. Инчиной и проф. А. В. Зорькиной была изучена эффективность мексидола при нарушениях мозгового кровообращения [2]. А также на кафедре педиатрии МГУ им.Н. П. Огарева проф. Л. А. Балыковой изучалась эффективность мексидола при нарушениях ритма у детей [1].

На первом этапе проводили стационарное обследование больного, изучались жалобы, анамнез заболевания и жизни, осуществлялся общий осмотр. Кроме того, выполнялись общеклинические анализы крови и мочи, мокроты, биохимические анализы крови с исследованием глюкозы, фибриногена, серомукоида, СРБ, ЭКГ, спирометрия, тест с 6-ти минутной ходьбой, ХМ ЭКГ, пульсоксиметрия, рентгенография органов грудной клетки, иммунологические исследования. Перед выпиской из стационара после 14-дневного курса лечения пациентам повторно назначались вышеперечисленные исследования.

Результаты и обсуждение

В исследование включены 122 больных с ХОБЛ. В I группе наблюдались 62 пациента мужского пола, средний возраст пациентов составил 56 ± 3 г. Индекс курящего человека составил в этой группе 55 ± 9 . Профессиональные вредности в анамнезе (работали сварщиками, стекольщиками, кочегарами в течение 5—15 лет) имели 17 % наблюдавшихся пациентов. Средняя длительность заболевания в исследуемой группе составила 10 ± 4 года.

Во II группу были выделены 60 мужчин со средним возрастом 65 ± 5 лет. Индекс курильщика в этой группе составил 42 ± 9 пачек/лет. Указание на профессиональные вредности в анамнезе имели 20 % больных. Средняя длительность заболевания в этой группе составила 12 ± 3 года.

Оценка результатов ТШХ у пациентов в день поступления и после 14-ти дневного курса лечения проводилась по нескольким направлениям.

В первую очередь оценивался уровень одышки по шкале Борга. В день поступления в стационар пациенты I группы с ХОБЛ оценивали одышку в $4,89 \pm 0,28$ балла. После проведения ТШХ все пациенты отмечали усиление одышки на 16 % ($p < 0,05$).

Через 14 дней лечения пациенты I группы отмечали уменьшение выраженности одышки на 14 % ($p > 0,05$) по сравнению с исходными данными, а после ТШХ одышка усиливалась на 12 % ($p > 0,05$). Однако, постнагрузочный показатель уровня одышки по Боргу после лечения был на 18 % ниже, чем аналогичный показатель до лечения ($p < 0,05$).

Пациенты II группы до лечения оценивали одышку в $4,4 \pm 0,17$ балла. После проведения ТШХ одышка достоверно усилилась у больных II группы на 15 % ($p < 0,05$). К окончанию курса лечения пациенты II группы отмечали достоверное уменьшение выраженности одышки на 25 % ($p < 0,05$), а после ТШХ одышка усилилась недостоверно у больных данной группы, но этот показатель был достоверно ниже постнагрузочного уровня одышки до лечения ($p < 0,05$).

При сравнении расстояния, пройденного в течение 6 минут с должным показателем для каждой группы пациентов, выявили, что больные I группы прошли до лечения 43 ± 2 % от должной дистанции, а на фоне лечения — 49 ± 5 %; пациенты II группы — до лечения прошли 43 ± 3 % от должной дистанции, а через 14 дней лечения — 57 ± 1 %

Динамика пройденной дистанции в ТШХ у пациентов в I и II группах представлена на рисунке 1.

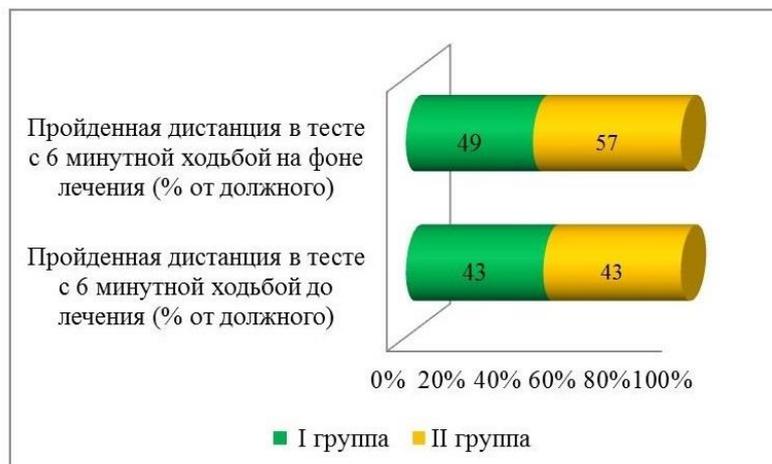


Рисунок 1 — Пройденная дистанция в ТШХ

При проведении пульсоксиметрии у пациентов наблюдали увеличение сатурации кислорода к 14 дню проводимой терапии: в I группе — с $89,8 \pm 0,7\%$ до $90,33 \pm 0,56\%$ ($p > 0,05$), во II группе — с $91,9 \pm 0,7\%$ до $94,3 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$).

Динамика сатурации кислорода у пациентов I и II групп представлена на рисунке 2.

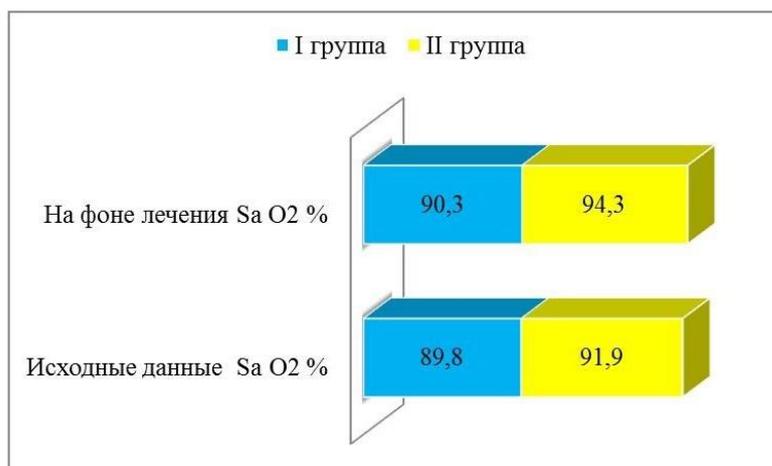


Рисунок 2 — Динамика сатурации кислорода

По данным спирометрии, у пациентов I группы на момент поступления были выявлены следующие изменения: ОФВ₁ составлял $32,2 \pm 2,79\%$, ФЖЕЛ — $61,44 \pm 3,73\%$, ТТ — $52,77 \pm 4,12\%$. На фоне лечения наблюдалось недостоверное снижение ФЖЕЛ и повышение ОФВ₁ и ТТ.

Во II группе на момент поступления наблюдали снижение всех изучаемых параметров спирометрии. К 14 дню проводимой терапии выявляли недостоверное повышение ОФВ₁ с $30,17 \pm 7,4\%$ до $39,3 \pm 7,2\%$, ФЖЕЛ с $54,7 \pm 7,5\%$ до $62 \pm 9,4\%$, ТТ с $52,8 \pm 5,8\%$ до $61,6 \pm 6,9\%$.

Одним из важных параметров течения ХОБЛ является потребность в β_2 — агонистах короткого действия в дневное и ночное время.

Пациенты обеих групп на фоне лечения отмечали достоверное уменьшение потребности в β_2 — агонистах короткого действия как средствах «скорой помощи» в дневное и ночное время. Пациенты I группы реже пользовались сальбутамолом днем на 24% ($p < 0,005$), ночью — на 31% ($p < 0,05$); пациенты II группы: на 28% ($p < 0,005$) и 41% ($p < 0,05$) соответственно.

Для оценки фагоцитарной реакции у обследуемых больных тестировали состояния нейтрофильного звена иммунной системы. Определяли поглотительную и киллинговую способность нейтрофильных гранулоцитов (НГ) по количественным и качественным показателям.

Поглотительную способность НГ отражает такой показатель как активность фагоцитоза (АФ). У больных ХОБЛ в период обострения он составлял $76,2 \pm 3,02\%$ и не отличался от показателей у здоровых лиц. При изучении индивидуальных показателей у 25% больных АФ была выше 80% , что можно расценить как адекватную реакцию нейтрофилов на воспалительный процесс.

У $43,4\%$ пациентов поглотительная способность НГ была ниже средних показателей здоровых лиц, что свидетельствует о её недостаточности. Через 14 дней после проведения традиционной терапии наблюдалась тенденция к снижению АФ, что, возможно, связано с депрессивным действием применяемых антибактериальных препаратов. У II группы больных среднее значение показателя не отличалось от группы здоровых лиц — $77,6 \pm 3,75\%$.

Количество НСТ - активных НГ было повышено в 3, 6 раза по сравнению с группой здоровых лиц — $48,7 \pm 3,78$ ($p < 0,01$). В процессе лечения у больных I группы данный показатель продолжал оставаться высоким. У 57, 1 % обследованных наблюдалось его ещё большее повышение. У больных II группы, наблюдалось незначительное снижение показателей, что имело место у 83, 3 % обследованных пациентов. При этом показатель снижался на 8—40 % , и у 33, 3 % больных он достигал нормальных значений.

При изучении цитохимического коэффициента СЦК-НСТ, отражающего уровень активных форм кислорода в каждом НСТ — активном нейтрофиле, наблюдали его увеличение у больных в период обострения — в 2, 2 раза ($p < 0,01$). Такие значения наблюдались у 75 % больных, что может способствовать деструктивным процессам и ремоделированию стенок бронхов. После проведения двухнедельных курсов терапии данный показатель у больных существенно не изменялся. При изучении индивидуальных показателей было выявлено, что у 57, 1 % больных I группы имело место незначительного снижения показателя СЦК — НСТ. У больных II группы, такая позитивная реакция наблюдалась у 83, 3 % больных.

У больных ХОБЛ имеют место нарушения в гуморальных механизмах защиты. Выявлены: селективная недостаточность отдельных классов иммуноглобулинов, особенно IgG (43, 8 %), IgA (18, 7 %), и пангипоиммуноглобулинемия (31, 2 %). Различные схемы лечения не оказали выраженного иммунокорректирующего действия. У 42, 8 % обследованных из разных групп наблюдалось повышение содержания иммуноглобулинов в периферической крови в результате проводимой терапии.

Общая комплементарная активность у больных ХОБЛ была незначительно повышена в период обострения ($p < 0,05$), что может быть реакцией на активно текущий воспалительный процесс. После проведённого лечения показатель комплементарной активности существенно не отличался от значений при первом обследовании. Он продолжал оставаться повышенным по сравнению с группой контроля независимо от разных схем лечения.

В период обострения у больных ХОБЛ наблюдалось повышение ЛИИ до $3,2 \pm 0,31$ ($p < 0,01$), что соответствовало средней степени эндотоксикоза. Данный показатель колебался от 0, 6 до 9, 4 усл.ед.. У 75 % пациентов он

превышал 1, 0 усл.ед.. После двухнедельного курса лечения у больных I группы наблюдалось снижение данного показателя до $1, 6 \pm 0, 24$. У больных II группы он снижался в 2, 5 раза и составил $1, 3 \pm 0, 18$ ($p < 0, 01$).

Уровень ЦИК отражает антигенсвязывающую способность Ig и является одновременно показателем эндотоксикоза. Наиболее высокие значения крупнодисперсных ЦИК наблюдались у 50 % обследованных больных. После проведенного лечения данного показателя уменьшился как в I группе (в 1, 5 раза), так и II группе (в 2 раза).

ЦИК средних размеров в периферической крови у обследуемых превышал контрольные значения в 2 раза ($p < 0, 05$), что свидетельствует о высокой степени эндотоксикоза. После проведенного лечения отмечалась положительная динамика показателей.

Содержание мелкодисперсные ЦИК было повышено у 81, 3 % обследованных больных и составило $110 \pm 12, 5$ усл.ед. ($p < 0, 01$). После проведенного лечения у больных I группы не было обнаружено выраженного снижения данного показателя по сравнению с исходным уровнем. У больных II группы после проведенного лечения уровень ЦИК снизился по сравнению с исходным значением до $95, 6 \pm 8, 63$ усл.ед.. Такое явление наблюдалось у 57 % больных, у остальных содержание ЦИК не изменялось по отношению к исходным данным.

Выводы

1. Включение мексидола в схему лечения пациентов с обострением ХОБЛ II стадии сопровождается положительной динамикой респираторных симптомов.

2. Мексидол повышает качество жизни пациентов, и вероятность 4-х летней выживаемости у пациентов с ХОБЛ.

3. У больных ХОБЛ выявлена депрессия поглотительной способности нейтрофильных фагоцитов и повышение их метаболической активности с образованием реакционноспособных активных форм кислорода.

4. После курса лечения нарушенная фагоцитарная реакция НГ не восстанавливалась. Лишь у 33, 3 % больных наблюдались позитивные сдвиги в показателях фагоцитарной деятельности НГ.

5. У больных ХОБЛ имеют место выраженные нарушения в гуморальных механизмах защиты: селективная недостаточность отдельных классов иммуноглобулинов — IgG у 43, 8 % , IgA у 18, 7 % больных и пангипоиммуноглобулинемия — у 31, 2 % обследованных. У 42, 8 % пациентов из разных групп наблюдалось повышение содержания иммуноглобулинов в периферической крови в результате проводимой терапии.

6. У больных ХОБЛ выявлены признаки эндотоксикоза средней степени в виде повышения ЛИИ и ЦИК различных размеров. Более выраженный дезинтоксикационный эффект со снижением данных показателей был выявлен у больных II группы.

Практические рекомендации

Проведенное клиническое исследование позволяет рекомендовать проведение теста с 6-минутной ходьбой у пациентов с ХОБЛ в стадии обострения, результаты которого представляют ценную информацию об эффективности проводимой терапии.

Всем больным ХОБЛ показано иммунологическое обследование для выявления вторичной иммунной недостаточности, признаков эндогенной интоксикации, для контроля качества и эффективности лечения. Выявление у больных с ХОБЛ изменений в иммунной системе делает необходимым введение в комплексную терапию адекватных иммуноориентированных препаратов.

Литература

1. Балыкова, Л. А., Балашов, В. П., Смирнов, Л. Д. Опыт применения мексидола для лечения нарушений ритма и проводимости у детей // Труды нац. научно - практ. конф. с междун. участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека» Смоленск — 2001. — С. 264 — 266.

2. Инчина, В. И., Букина, С. Ю. Исследование нейропротективной активности мексидола и 3 - оксипиридинацетилцистеината на фоне ишемии головного мозга в комплексе экспериментального сахарного диабета и экзогенной гиперхолестеринемии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2008. — Т.145. — № 6. — С. 685 — 687.

3. Калинина, Е. П. Оценка иммуотропного действия антиоксидантного препарата «Мексидол» при лечении больных хронической обструктивной

болезнью легких // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Владивостокский филиал ТУ Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания - НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения СО РАМН — 2006 — С. 119— 123.

4. Лещенко, И. В., Овчаренко, С. И. Современные проблемы диагностики хронической обструктивной болезни легких // РМЖ. — 2003. — Т. 4. — № 11. — С. 160 — 164.

5. Новиков, Ю. К., Белевский, А. С. Муколитики в комплексном лечении ХОБЛ // Лечащий врач. — 2001. — № 2

6. Овчаренко, С. И. Современные проблемы диагностики хронической обструктивной болезни легких // Medlinks. ru. — Проверено 2 января 2009.

7. Татарский, А. Р. Хроническая обструктивная болезнь легких / Бабак, С. Л., Кирюхин, А. В., Баскаков, А. В. // Consilium medicum. — 2004. — Т.— № 4. — С. 259— 263.

8. Цветкова, О. А., Воронкова, О. О. Лечение больных хронической обструктивной болезнью легких beta 2 - агонистами длительного действия // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6. — № 10. — С. 34— 36.

9. Fletcher C.M. Proc. Res. Soc. Med. 1952; 45:577 — 84.

Literature

1. Balykova, L. A., Balashov, V. P., Smirnov, L. D. Opyt primeneniya meksidola dlya lecheniya narushenij ritma i provodimosti u detej // Trudy nats. nauchno - prakt. konf. s mezhdun. uchastiem «Svobodnye radikaly, antioksidanty i bolezni cheloveka» Smolensk — 2001. — S. 264 — 266.

2. Inchina, V. I., Bukina, S. YU. Issledovanie nejroprotektivnoj aktivnosti meksidola i 3 - oksipiridinatsetiltsisteinata na fone ishemii golovnogogo mozga v komplekse ehksperimental'nogo sakharnogo diabeta i ehkzogennoj giperkholesterinemii // Byulleten' ehksperimental'noj biologii i meditsiny. — 2008. — Т.145. — № 6. — S. 685 — 687.

3. Kalinina, E. P. Otsenka immunotropnogo dejstviya antioksidantnogo preparata «Meksidol» pri lechenii bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkikh // Byulleten' ehksperimental'noj biologii i meditsiny. Vladivostokskij filial TU Dal'nevostochnogo nauchnogo tsentra fiziologii i patologii dykhaniya - NII meditsinskoj klimatologii i vosstanovitel'nogo lecheniya SO RAMN — 2006 — S. 119— 123.

4. Leshhenko I. V., Ovcharenko S. I. Sovremennye problemy diagnostiki khronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkikh // RMZH. — 2003. — Т. 4. — № 11. — S. 160 — 164.
5. Novikov, YU. K., Belevskij, A. S. Mukolitiki v kompleksnom lechenii KHOBL // Lechashhij vrach. — 2001. — № 2.
6. Ovcharenko, S. I. Sovremennye problemy diagnostiki khronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkikh // Medlinks. ru. — Provereno 2 yanvary 2009.
7. Tatarskij, A. R. KHronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh / Babak, S. L., Kiryukhin, A. V., Baskakov, A. V. // Consilium medicum. — 2004. — Т— № 4. — S. 259 — 263.
8. TSvetkova, O. A., Voronkova, O. O. Lechenie bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkikh beta2 - agonistami dlitel'nogo dejstviya // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6. — № 10. — S. 34— 36.
9. Fletcher C.M. Proc. Res. Soc. Med. 1952; 45:577 — 84.