

Состояние мукоцилиарного и современные

По итогам Национального астма-конгресса

В рамках образовательного проекта «Доктор клуб» мы продолжаем публиковать наиболее интересные доклады, прозвучавшие на IV Национальном астма-конгрессе «Современные проблемы диагностики и лечения бронхиальной астмы», который проходил 18-19 октября в г. Киеве.

Член Европейского респираторного общества, Украинского общества фтизиатров и пульмонологов, доцент кафедры факультетской терапии и эндокринологии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук Людмила Ивановна Конопкина оценила влияние тиотропия на состояние мукоцилиарного клиренса у больных с бронхообструктивной патологией.

Мукоцилиарная система является одним из важнейших звеньев системы местной защиты органов дыхания, которая обеспечивает очищение легких от повреждающих агентов физической, химической и биологической природы. Основными компонентами мукоцилиарной системы являются реснитчатый аппарат бронхов и его слизистое покрытие, состоянием и эффективностью взаимодействия которых определяется мукоцилиарный клиренс (МЦК), являющийся важным механизмом защиты органов дыхания.

В результате мукоцилиарной очистки происходит удаление различных раздражителей — бактерий, вирусов, токсинов. МЦК обеспечивается нормальным содержанием слоев слизи и эффективным колебанием ворсинок реснитчатого эпителия. Неблагоприятная экологическая ситуация, курение, неудовлетворительный климат в помещениях оказывают отрицательное влияние на состояние МЦК, что приводит к нарушению дренажной функции бронхов и играет значимую роль в развитии бронхолегочных заболеваний.

Нарушение МЦК и ХОЗЛ

Нарушение эскалаторной функции мукоцилиарного аппарата является одним из ведущих звеньев в патогенезе хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и способствует формированию двух основных патологических процессов, характерных для ХОЗЛ, — нарушения бронхиальной проходимости и эмфиземы.

При нарушении МЦК вначале происходит поражение ворсинок эпителия с потерей или значительным ослаблением их подвижности. В дальнейшем вследствие устранения механического барьера нарушается мукоцилиарный клиренс, затем отмечается раздражение рецепторов *p. vagus*. Уже на этом этапе у пациентов возникает первый симптом бронхообструктивной патологии — кашель, который также является наиболее ранним клиническим проявлением мукоцилиарной недостаточности. При прогрессировании патологических изменений в бронхах возникает нарушение межэпителиального соединения, затем — колонизация слизистой бактериями и, как следствие, еще большее повреждение мукоцилиарного барьера. В результате этих патологических механизмов в дыхательной системе формируется воспалительный процесс, который приводит, с одной стороны, к усилению секреции мокроты (вначале слизистой, а при колонизации бактериями — слизисто-гноющей), а с другой — к ремоделированию стенки бронхов с развитием пневмофиброза.

Рефлекс бронхоконстрикции — это защитная реакция от повреждающего воздействия. Дальнейшее чрезмерное стимулирование рецепторов *p. vagus* приводит к появлению не только кашля, но и обструкции дыхательных путей. Таким образом, существуют определенные клинические проявления нарушения МЦК на разных этапах формирования бронхообструктивного синдрома. На первом этапе (развитие мукоцилиарной недостаточности) появляется кашель, на втором (прогрессирование патологических изменений) присоединяется чрезмерное отхождение мокроты, на третьем этапе развивается бронхообструкция с появлением одышки.

Учитывая вышесказанное, в терапии ХОЗЛ целесообразно использование препаратов, улучшающих отделение патологически измененной мокроты, предотвращающих развитие мукостаза и улучшающих состояние МЦК. В настоящее время основной составляющей лечения пациентов с ХОЗЛ являются бронходилататоры длительного действия, позволяющие уменьшить выраженность симптомов болезни, снизить частоту и тяжесть обострений, повысить толерантность к физической нагрузке, улучшить показатели качества жизни больных. Среди препаратов этой группы одним из наиболее эффективных является холинолитик тиотропия бромид (Спирива). Тиотропий обладает селективностью с преимущественным воздействием на M_3 - и M_1 -холинорецепторы. 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. Следовательно, ингаляция антихолинэргических средств с избирательной блокадой M_3 -рецепторов будет способствовать снижению секреции мокроты, может обеспечить улучшение проходимости в периферических отделах бронхолегочной системы и улучшение состояния МЦК.

Диагностика нарушений МЦК

Какие же на сегодняшний день существуют методы диагностики нарушения МЦК? Существует множество способов исследования МЦК *in vitro* и *in vivo*, задачами которых является оценка физического состояния бронхиального эпителия, а также оценка состояния цилиарного аппарата. Диагностика функции МЦК *in vitro* осуществляется с помощью электронной микроскопии биоптата слизистой оболочки трахеи, что позволяет верифицировать изменения бронхиального эпителия на уровне белковых структур и различных биохимических реакций, которые происходят в клетке, а также оценить выраженность атрофических, регенеративных, дис- и метапластических процессов в бронхиальном эпителии. К недостаткам указанного метода можно отнести инвазивность, низкую точность за счет ограниченности доступного для исследования региона, изолированное изучение только одного звена МЦК без

учета его реального взаимодействия с другими.

При исследовании МЦК *in vivo* используются методики, основанные на изучении транспорта слизи в полости носа, что осуществляется посредством наблюдения за перемещением меченных частиц сахараина, помещенных на уровне угла носовой перегородки и дна носа; при этом определяют время, прошедшее от нанесения сахараина до появления ощущения сладкого вкуса при глотании, что позволяет рассчитать время мукоцилиарного транспорта в полости носа и таким образом оценить общее состояние МЦК. К недостаткам этого метода можно отнести его высокую субъективность, возможность раздражения слизистой сахараином и, главное, — отсутствие достоверной корреляции между МЦК бронхов и носа, что не позволяет экстраполировать данные, полученные с помощью указанного метода исследования, для оценки состояния МЦК у пациентов с бронхообструктивной патологией.

Предпринимались попытки применения радиоаэрозольного метода, который предусматривает наблюдение за распределением и удалением из бронхиального дерева предварительно ингалированного радиофармпрепарата с помощью гаммакамеры. Метод позволяет объективно охарактеризовать отложения ингалянта в бронхиальном дереве и его выведение в разных участках легких. К недостаткам метода можно отнести неблагоприятное влияние лучевой нагрузки на человека, а также необходимость иметь в наличии специальные лаборатории, аэрозоли, ингаляционную установку, специально обученный персонал, что требует значительных финансовых затрат.

Таким образом, существующие методы диагностики нарушений МЦК *in vitro* и *in vivo* имеют существенные недостатки, к которым можно отнести:

- недостаточную информативность и невысокую достоверность;
- отсутствие объективных критериев оценки полученных результатов, что усложняет интерпретацию данных;
- высокую стоимость и трудоемкость исследований;
- инвазивность некоторых методов;
- необходимость использования сложного оборудования;
- необходимость наличия специальных знаний и навыков у персонала;
- неблагоприятное влияние некоторых видов исследований на здоровье пациентов.

Новые возможности диагностики нарушений МЦК и способы его коррекции

Актуальной проблемой является разработка новых методов исследования (комплекса исследований) для оценки МЦК при различных заболеваниях, в частности при бронхообструктивном синдроме. В связи с этим на кафедре факультетской терапии и эндокринологии Днепропетровской государственной медицинской академии было проведено клиническое исследование, целями

которого на диагностическом этапе были разработаны оптимальные методы оценки МЦК, а также изучены особенности нарушения МЦК у пациентов с бронхообструктивной патологией — ХОЗЛ. На лечебном этапе оценивалось влияние тиотропия бромида (Спиривы) на состояние МЦК у больных ХОЗЛ.

Современным требованиям высокой достоверности и безопасности для пациента отвечает метод ультразвуковой ингаляции маркерного железосодержащего раствора, в качестве которого может выступать смесь дистиллированной воды и гемоглобина, выделенного из аутокрови. После ингаляции больной собирает мокроту в специальную посуду каждые 6 ч, затем с помощью амидопириновой пробы определяют наличие гемосодержащих веществ и по времени их выведения делают заключение о состоянии МЦК. Однако и у этого метода есть определенные ограничения: риск инфицирования персонала при работе с кровью, потребность в стерилизации, а также психологические ограничения у многих пациентов. В качестве возможной альтернативы после проведения ряда испытаний на нашей кафедре было предложено модифицировать этот метод, применив вместо гемоглобина препарат, содержащий железо (III) и мальтозу. Таким образом, после модификации указанный метод может считаться оптимальным для диагностики нарушений МЦК у больных ХОЗЛ. Он позволяет исследовать биохимические параметры мокроты с целью оценки МЦК, изучить патогенетические особенности нарушения состояния МЦК у пациентов с ХОЗЛ в зависимости от стадии заболевания, оценить влияние препаратов базисной бронхолитической терапии (Спиривы) на состояние МЦК у таких больных.

В клиническом исследовании приняли участие 90 курящих пациентов с ХОЗЛ (83 мужчины, средний возраст — 61,9 года) в период стабильного течения заболевания, из которых у 14 больных была определена I стадия ХОЗЛ, у 34 — II, у 42 — III стадия. В контрольную группу включили 20 практически здоровых человек, сопоставимых по возрасту, без признаков бронхообструкции.

Всем участникам до и через 1 мес после начала лечения проводили оценку клинических симптомов ХОЗЛ (в баллах), спирометрию, исследование МЦК путем определения биохимических параметров мокроты с помощью:

- оценки содержания молекул средней массы (продукты деградации белков, которые в результате активации протеолиза образуются в бронхиальном секрете из секретируемых и связанных с мембранами гликопротеинов);
- изучения состояния протеолитической способности мокроты (по активности трипсина, катепсина В и L);
- оценки состояния антипротеолитической способности мокроты (по уровням облигатных ингибиторов трипсина — α_2 -антитрипсина и α_2 -макрглобулина);
- определения степени вязкости мокроты (по содержанию общего белка).

Клиренса у пациентов с ХОЗЛ возможности его улучшения



Л.И. Конопкина

Все пациенты с ХОЗЛ ранее получали лечение с использованием сальбутамола по требованию и беклометазона в качестве поддерживающей терапии. Больным дополнительно назначили Спириву в дозе 18 мкг/сут в течение 1 мес.

При изучении особенностей нарушения МЦК у пациентов с ХОЗЛ были выявлены следующие закономерности: при прогрессировании бронхообструкции отмечается снижение собственной протеолитической способности мокроты, при этом у больных отмечается накопление в дыхательных путях слизи с повышенной вязкостью, отхождение которой затруднено в связи с нарушением МЦК.

Через месяц терапии тиотропиумом у пациентов было отмечено достоверное улучшение ОФВ₁ на 20,3% (p=0,002), что может объясняться наличием противовоспалительного эффекта тиотропия благодаря его преимущественному влиянию на M₃-рецепторы.

За счет уменьшения объема бронхиальной секреции в результате лечения у пациентов также отмечено снижение содержания молекул средней массы на 23,3% (p=0,01), что коррелировало с положительной динамикой в течении хронического воспалительного процесса в дыхательных путях. Поскольку молекулы средней массы являются продуктами

распада белка и оказывают токсическое воздействие на дыхательные пути на молекулярном и клеточном уровнях, что усугубляет нарушение функции реснитчатого эпителия дыхательных путей, снижение количества этих молекул способствует прерыванию порочного круга нарушения МЦК. Снижение содержания белка и продуктов его распада в бронхиальном секрете приводит к уменьшению вязкости бронхиальной слизи, что восстанавливает подвижность ресничек и их очистительную функцию.

В результате приема тиотропия отмечено увеличение содержания трипсина и катепсина В на 25,7 и 19,8% соответственно (p=0,02), а также недостоверное снижение содержания катепсина L на 10,3% (p=0,16), что является объективным критерием улучшения состояния МЦК (табл.). Полученный результат можно объяснить влиянием активных компонентов тиотропия 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. Уменьшение секреции и застоя трахеобронхиального содержимого может способствовать уменьшению колонизации в нем микроорганизмов, что будет препятствовать пролонгации воспалительного процесса, усугублению бронхиальной обструкции, вентиляционно-перфузионных нарушений и оксидативного стресса.

Выводы

Угнетающее воздействие тиотропия бромид (Спиривы) на бронхиальную секрецию приводит к снижению в бронхиальном дереве содержания белков (муцинов) и, как результат, к уменьшению количества молекул средней массы, что способствует улучшению реологических свойств слизи мокроты (снижению ее вязкости). Поскольку

молекулы средней массы оказывают не только провоспалительное, но и токсическое воздействие на респираторный тракт, уменьшение их количества под воздействием Спиривы прерывает порочный круг негативного влияния на мукоцилиарный аппарат. Под действием тиотропия происходит активация превращения трипсиногена в трипсин (за счет повышения активности катепсина В и снижения активности катепсина L) и, следовательно, повышение литических свойств мокроты, снижение ее вязко-эластических свойств и улучшение МЦК. Терапия с использованием Спиривы способствует уменьшению клинических проявлений ХОЗЛ, улучшению показателей функции внешнего дыхания, нормализации биохимического состава бронхиального секрета, что положительно сказывается на состоянии МЦК.

Подготовила Татьяна Спринян

Показатели	До лечения	После лечения	Изменение (%)	P
ОФВ ₁ (% от должного)	38,6	46,5	+20,3	0,002
Молекулы средней массы, мг/г белка	1351,3	1036	-23,3	0,01
Катепсин В, ед/г белка	41,3	49,5	+19,8	0,02
Катепсин L, ед/г белка	91,3	81,9	-10,3	0,16
Трипсин, нмоль/с л/г белка	5,1	6,4	+25,7	0,02

Оперативно Р Хроніка ключових подій Головне



Новости FDA

FDA отказалось одобрить ингаляционный инсулин Afrezza

FDA отказалось одобрить ингаляционный инсулин Afrezza производства американской биотехнологической корпорации MannKind, аргументируя свое решение недостаточностью данных об эффективности и безопасности ингалятора нового дизайна.

Afrezza – быстродействующий инсулин, предназначенный для использования во время приема пищи. Считается, что препарат позволяет значительно снизить риск развития гипогликемии. Для доставки инсулина в легкие в препарате Afrezza использована технология Technosphere, запатентованная MannKind Corporation. Технология Technosphere может обеспечить доставку не только инсулина, но и других макромолекул. Благодаря такой технологии препарат, используемый в ингаляторе, усваивается очень быстро и обеспечивает немедленный терапевтический эффект.

Компания MannKind изменила модель устройства ингалятора MedTone для доставки инсулина Afrezza, что вызвало вопросы у FDA. По мнению его специалистов, необходимо больше доказательств эффективности нового устройства ингалятора и требуется проведение дополнительных исследований для изучения применения устройства нового поколения у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и отдельного исследования – у больных сахарным диабетом 2 типа. Агентство также постановило, что необходимо сравнить результаты терапии ингаляционным инсулином с использованием двух моделей ингалятора MedTone как минимум в 2 исследованиях, при этом длительность такой терапии должна превышать 12 нед.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Новости EMA

Компания Abbott Laboratories Limited отозвала заявку на регистрацию в Европе препарата для лечения псориаза Ozespa (бриакинумаб)

Американская фармацевтическая компания Abbott Laboratories отозвала заявку на торговую лицензию в Европе инъекционного препарата для лечения псориаза бриакинумаб (Ozespa, АВТ-874).

Бриакинумаб является новым препаратом для лечения псориаза и представляет собой человеческие моноклональные антитела к интерлейкину-12 (ИЛ-12) и интерлейкину-23 (ИЛ-23). В отличие от традиционных лекарственных средств от псориаза, которые связываются с фактором некроза опухолей альфа, препарат АВТ-874 подавляет другой механизм воспалительной реакции, связывая и нейтрализуя ИЛ-12 и ИЛ-23. Бриакинумаб планируют использовать для лечения умеренного и тяжелого хронического псориаза у взрослых, которые не переносят другие препараты системного действия, включая циклоспорин, метотрексат и фототерапию, или не отвечают на указанную терапию.

Заявка на разрешение маркетинга Ozespa была представлена в Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМА) 2 сентября 2010 г. После рассмотрения всех доступных данных по препарату ЕМА рекомендовало компании провести дальнейшие исследования. Abbott Laboratories планирует обсудить дальнейшие шаги, касающиеся данного препарата, и подать новые заявки в более поздние сроки.

Более подробная информация о решении ЕМА будет опубликована на официальном сайте после подведения итогов заседания Комитета по медицинским продуктам для использования у человека (CHMP), проходившего 17-20 января.

Финголимод станет первым пероральным препаратом для лечения рассеянного склероза

CHMP дал положительное заключение по препарату Gilenya (финголимод в таблетках по 0,5 мг) производства компании Novartis и рекомендовал одобрить применение данного лекарственного средства для терапии рассеянного склероза. Уже в ближайшие несколько месяцев лицензия на продажу препарата появится в Великобритании, а затем и в других странах Европейского Союза.

Комитет рекомендовал использование Gilenya в качестве модифицирующей терапии пациентов с активным рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом, которые не отвечают на терапию интерфероном β, а также для лечения пациентов с быстро прогрессирующей тяжелой рецидивирующе-ремиттирующей формой заболевания.

Заключение комитета основывается на результатах программы клинических исследований, в которой было показано уменьшение количества рецидивов заболевания на 54% по сравнению с плацебо, а также риска снижения трудоспособности на 30%. Кроме того, финголимод оказался в 2 раза эффективнее, чем стандартная терапия (внутримышечные инъекции интерферона β-1a). В программе клинических исследований было также показано статистически значимое уменьшение количества очагов поражения в головном мозге, выявляемых с помощью магнитно-резонансной терапии.

Gilenya является первым препаратом в новом классе лекарственных средств – модуляторов рецептора сфингозин-1-фосфата (S1PR). Препарат подавляет аутоиммунную реакцию, которая, по мнению ученых, является причиной развития рассеянного склероза. Финголимод не разрушает лимфоциты, а препятствует их перемещению. Лимфоциты, оставшиеся в тканях организма, продолжают выполнять свою обычную функцию.

Эффективность и переносимость препарата хорошо изучены в клинических исследованиях, в которых приняли участие более 4 тыс. пациентов. Среди наиболее частых побочных эффектов терапии – головная боль, повышение уровня печеночных ферментов, грипп, диарея, боль в спине и кашель.

Официальный сайт EMA: <http://www.ema.europa.eu/>

Подготовила Ольга Татаренко