

*Г.Я. Ступницька
С.М. Мереуца*

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ВИКОРИСТАННЯ ФОСФАТИДИЛХОЛІНОВИХ ЛІПОСОМ У ХВОРИХ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ ОРГАНІВ ДИХАННЯ ТА НИРОК

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, пієлонефрит, фосфатидилхолінові ліпосоми, респіраторна система.

Резюме. Огляд літератури присвячено стану респіраторної системи у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) і пієлонефрит (ПН) та можливості корекції за допомогою фосфатидилхолінових ліпосом.

За останні десятиріччя спостерігається зростання частоти та ступеня важкості захворювань органів дихання, зокрема ХОЗЛ [21, 29], що зумовлено невинним збільшенням забрудненості повітряного басейну поллютантами, алергізацією населення викидами промислових підприємств, зниженням імунологічної реактивності на фоні тривалого впливу іонізуючого опромінення, оксидантного впливу ксенобіотиків, збільшення частоти респіраторно-вірусної інфекції. Велика розповсюдженість і частота ускладнень ХОЗЛ [24,32], зростання при цьому інвалідизації та смертності серед найбільш працездатної частини населення ставить проблему ХОЗЛ в один ряд із ішемічною хворобою серця (ІХС), що є свідченням її актуальності як в соціально-медичному, так і економічному аспектах [21,24].

Проведені за останні роки глибокі наукові дослідження встановили велике значення різних екзогенних та ендогенних шкідливих факторів у механізмах виникнення антипрооксидантного дисбалансу в організмі, так званого "окислювального стресу", при ХОЗЛ [7]. Руїнування при цьому адаптаційних механізмів, перехід їх із фази напруги в фазу декомпенсації, лежить в основі розвитку та прогресування патологічного процесу в різних органах і тканинах, у тому числі і в бронхолегеневій системі.

Встановлено, що мішенями цього впливу стають, як правило, цитоплазматичні та субклітинні біомембранні структури [11]. За своїм складом і будовою комплекс поверхнево-активних речовин легень нагадує клітинну мембрану. Ліпіди складають 76% її хімічного вмісту, 60 % - фосфоліпіди, від співвідношення яких залежить функціональний стан сурфактанту. Існує думка, що зміна поверхнево-активних властивостей сурфактанту є одним із патогенетичних механізмів розвитку бронхоспастичного синдрому, пневмофіброзу, ХОЗЛ [23,24].

У той же час ПН є найчастішим захворюванням нирок. Останнім часом в Україні спостерігається значне зростання його розповсюдженості, а також зменшення ефективності антибактеріальної терапії, що зумовлено підвищенням вірулентності мікроорганізмів та їх резистентністю.

Для досягнення більших успіхів у профілактиці та лікуванні ПН необхідне виявлення патогенетичних, морфологічних та метаболічних закономірностей його розвитку на організмовому, органному, клітинному, субклітинному рівнях. Відома роль стану плазматичних мембран у регулюванні життєдіяльності клітин, значення вільнорадикального окиснення ліпідів у розвитку ниркових захворювань. Це веде до порушень організації ліпідного матриксу та структурно-функціональних характеристик мембран у цілому. Будь-які зміни в структурно-функціональних властивостях мембран, що супроводжують або є передумовою виникнення ПН, незалежно від етіології впливають на функціональний стан клітин крові [22].

Хронічний ПН втягує в патологічний процес крім органів сечовиділення ряд інших органів і систем, серед яких провідне місце належить серцево-судинній системі й гемодинамічним зсувам у ній. Хронічний ПН ініціює виникнення вторинних (симптоматичних) артеріальних гіпертензій. Стан респіраторної системи у хворих із хронічним ПН, тісно пов'язаний із серцево-судинною системою, привертає увагу клініцистів тільки при розвитку уремичної стадії хронічної ниркової недостатності, коли формується нефрогенний набряк легень. Практично відсутні дані про функціональні можливості легеневої системи на ранніх стадіях пієлонефритичного процесу при збереженій функції нирок, відомості про частоту поєднання захворювань органів дихання і нирок відсутні.

Дослідження показали, що при хронічному ПН, крім нирок, у патологічний процес залучається

респіраторна система. При виникненні і прогресуванні захворювання розвивається дисфункція периферійного судинного русла у вигляді підвищення системної резистентності судин великого і малого кіл кровообігу. Більше ніж у два рази зростає загальний легеневий опір і перфузія. Збільшення частоти дихання веде до зростання хвилинного об'єму вентиляції.

Гіпервентиляція, по мірі підвищення артеріального тиску, супроводжується прогресивним зниженням рівня параметрів біомеханіки дихання, таких як об'єм форсованого видиху за 1 с, максимальної вентиляції легень, життєвої ємності легень, сили вдиху та видиху. Розвиток статистично значущих порушень біомеханіки дихання (хвилинного об'єму дихання, індексу Тіфно), можливо, є результатом адаптаційних процесів, у малому колі кровообігу. Вони, в свою чергу, впливають на тяжкість артеріальної гіпертензії, сприяють розвитку інших ускладнень.

Зміни в бронхолегеневому апараті хворих на хронічний ПН розвиваються ще задовго до появи перших симптомів ниркової недостатності.

Іноді при лікуванні поєднаної патології, а також при втягненні інших органів та систем у перебіг основного захворювання, виникає проблема поліпрагмазії [9]. Уникнути останньої, а також запобігти прогресуванню хвороби, допоможе використання природних засобів, які володіють багатокомпонентним впливом на органи та системи, особливо на клітинному та субклітинному рівнях. Такими препаратами можуть бути фосфоліпіди, які використовуються в різних лікарських формах, зокрема, у вигляді ліпосом.

Фармакологічний ефект ліпосом вивчався як в експерименті, так і в клініці [3,17]. Ліпосоми класифікують залежно від їх розмірів і ступеня ламелярності. Фосфоліпіди - природні компоненти клітинних мембран, отримують із тканин тварин, рослин та мікроорганізмів. Жовток курячого яйця містить від 0,7 до 1,0 фосфоліпідів. Із жовткових фосфатидилхоліну, фосфатидилсерину і фосфатидилгліцерину отримують найбільш стійкі ліпосоми. За останні 10 років ліпосоми стали предметом інтенсивного дослідження медицини і використання в різних галузях біології - в якості моделей біологічних мембран, реакційних систем, векторних систем для транспорту різних макромолекул *in vivo*, а також для уведення чужорідних молекул і вірусів у клітину [12,16].

Упродовж останніх років ліпосоми все ширше застосовуються як у наукових дослідженнях, так і в практиці, зокрема, у фармакології [16,18,20]. Доведено, що крім здатності виступати в ролі носіїв лікарських препаратів, ліпосоми певного

хімічного складу мають й особисті позитивні фармакологічні властивості при їх уведенні в організм [16]. У вітчизняних і закордонних дослідженнях показано, що фосфатидилхолінові ліпосоми виявляють антиоксидантні [6,26], антигіпоксичні [5,14] й протизапальні ефекти [1,18], що пов'язано з їх здатністю заміщувати дефекти клітинних мембран. Все ширшого використання в клінічній практиці набуває вітчизняний природний фосфатидилхоліновий препарат "Ліпін", створений під керівництвом академіка АМН України О.В. Стефанова і впроваджений у практику як антигіпоксичний [15,25,26,31] та антиоксидантний [15,31] засіб. Він містить фосфатидилхолінові ліпосоми, виготовляється з ячного жовтка й застосовується у вигляді суспензії у фізіологічному розчині з утворенням при цьому дрібних одношарових ліпосом. Препарат дозволений для внутрішньовенного та інтратрахеального уведення [6,31].

У пульмонології доведена ефективність ліпіну у хворих на гостру і хронічну дихальну недостатність різного генезу [15,31]. Продемонстрована можливість використання ліпіну в дітей і вагітних [2,8,27,30].

При захворюваннях органів дихання ліпін рекомендовано застосовувати у вигляді ультразвукових інгаляцій, оскільки інтратрахеальне уведення забезпечує тривале знаходження ліпіну в легенях (понад 6 годин). Одноразова доза ліпіну становить 10-15 мг/кг маси тіла хворого [31]. В експериментальних і клінічних дослідженнях показано, що ліпін проявляє виражену протизапальну [6,18], антиоксидантну дію, покращує бронхіальну прохідність [26,31] і володіє регенеративними властивостями [18]. В основі механізмів специфічної фармакологічної дії препарату лежить поліпшення альвеолярної вентиляції, прискорення дифузії кисню через біологічні мембрани, активація системи антиоксидантного захисту організму, відновлення структури біологічних мембран.

Експериментально і клінічно доведено, що використання антиоксидантів у лікуванні хворих на ХОЗЛ призводить до зменшення частоти загострень захворювання [6,31].

Існують дані про використання фосфатидилхолінових ліпосом у хворих на інфаркт міокарда [28], інсульт [13] і при ураженнях печінки [10,25], вивчено вплив їх на гемодинаміку і вегетативний статус [4]. В експериментальних дослідженнях на спонтанно гіпертензивних щурах доведено гіпотензивну дію ліпіну [28]. Показана ефективність ліпосомальних препаратів при запальних захворюваннях. Відомо, що внаслідок взаємодії клітин із ліпосомами суттєво модифікуються мембранні структури і змінюється функціональна активність

клітин у цілому. Крім того, купування ПОЛ, що має місце при запальних захворюваннях, зокрема при пієлонефриті та ХОЗЛ, під дією ліпосом і заміщення ліпосомними ліпідами дефектів клітинних мембран можуть розглядатися як патогенетично об'рунтовані фактори при впливі на вогнище запалення [18].

Таким чином, у хворих на пієлонефрит, обтяжений ХОЗЛ, терапія з використанням фосфатидилхолінових ліпосом, особливо на початкових стадіях, покращує перебіг і сповільнює прогресування цих страждань.

Література. 1. Архипенко И.В., Невзорова В.А., Гельцер П.И. Современные представления о липосомах и перспективы их использования в пульмонологии // Терапевт. - 1998. - Т. 70, № 3. - С.78-81. 2. Ахламова Ю.И., Климин-ченко О.И., Олейников К.Н., Ермилов Г.И. Изучение влияния липина на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и вегетативный статус у больных с отравлением окисью углерода тяжелой степени // Праці 2-го Національного конгресу анестезіологів України (VII з'їзд анестезіологів України). - Харків, 1996. - С.235-236. 3. Боднар М.В., Трещинский А.М., Стефанов А.В. и др. Исследование эффективности фосфатидилхолиновых липосом в интенсивной терапии критических состояний, обусловленных тяжелой дыхательной недостаточностью // Травма. Анестезиология и интенсивная терапия: Материалы. - Луганск: Луцк. - 1994. - С.15-16. 4. Бойко М. Г., Дикий І. Л., Капустник Ю. О., Бойко Д.М. Використання ліпину і поліпептидного препарату "Вермілат" у комплексній терапії хворих на хронічний обструктивний бронхіт // Вісн. фармації. - 2001. - Т. 26, № 2. - С.46-49. 5. Габор М.Л., Сливко Р.І., Решетар Д.В. Стан процесів перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний обструктивний бронхіт // Укр. пульмонол. ж. - 2003. - № 2. - С.139. 6. Денисюк В.И. Болезни сердца и сосудов в сочетании с патологией других органов и систем. - Винница, ДП "Державна картографічна фабрика", 2002. - 352 с. 7. Добрынина О.В., Шатинина С.З., Аржанов А.И. Репарация плазматической мембраны гепатоцитов с помощью фосфатидилхолиновых липосом // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1990. - Т. 110, № 7. - С.94-96. 8. Дудка п.Ф., Сахарчук І.І., Афоніна Г.Б. Погляд на роль жирно кислотного гомеостатичного дисбалансу в патофізіології бронхообструктивних захворювань // Укр. пульмонол. ж. - 2002. - № 2. - С.63-64. 9. Дудченко О.С. Ліпосоми як фізіологічно активна форма лікарських препаратів // Укр. наук.-мед. молодіж. ж. - 1994. - С.40-41. 10. Зозуля І.С., Ламако В.А. Ефективність комплексного лікування дисциркуляторних енцефалопатій та інсультів з застосуванням вітчизняного препарату "Ліпін" // Праці наук. конф. "Актуальні проблеми подання екстреної мед. допомоги при невідкладних станах". - К., 1995. - С.80. 11. Климин-ченко О.И. Липин в комплексном лечении больных с гипоксической гипоксией // Вопр. эксперим. и клинич. медицины. Сборник статей. Ч. 2. - Донецк: ООО "Лебедь", 1997. - С.77-79. 12. Климин-ченко О.И. Застосування ліпину в комплексному лікуванні гіпоксій різноманітної етіології: Автореф. дис... канд. мед. наук / Дніпропетровська держ. мед. академія. - Д., 1998. - 17 с. 13. Корда М.М., Бродін С.В., Острівський Я.С., Крижанівський Я.К. Використання ліпосом у клінічній медицині // Ліки. - 1997. - № 5. - С.67-72. 14. Крейнс В.М., Мельникова В.М, Марголин Я.М. Противовоспалительные эффекты липосом // Физиол. ж. СССР им. И. М. Сеченова. - 1990. - Т. 6, № 7. - С.44-51. 15. Ларина Т.А. Состояние респираторной системы при хроническом пиелонефрите // Клинич. мед. - № 3. - 2003. - С.36-39. 16. Международные рекомендации по лечению хронической обструктивной болезни легких (программа GOLD) // Фарматека. - 2002. - №4. - С.48-53. 17. Пиріг Л.А., Стефанов О.В., Лебедь О.І. Структурні властивості мембран клітин крові у хворих на пієлонефрит // Ж. Акад.

мед. наук України. - 2003. - Т.9, № 1. - С. 62-71. 18. Разумный Р.В. Сурфактант легких и сыворотки крови у больных хроническим обструктивным бронхитом в условиях дифференцированной терапии // Лікарська справа. - 2002. - № 3. - С.58-63. 19. Родіонова В.В. Сурфактант легень як біологічна мембрана. Стан та зміни при лікуванні ХОБ // Укр. пуль-монол. журнал. - 2001. - № 2. - С.43-45. 20. Стефанов О.В., Туманов В.А., Горчакова Н.О. та ін. Вплив ліпину на тлі застосування кверцетину на перекисне окислення ліпідів в крові та органах вагітних щурів-самиць при макси-мальному фізичному навантаженні // Ліки. - 2002. - № 3-4. - С.70-72. 21. Тимченко О.Г. Особливості функціональних порушень в кардіореспіраторній системі та їх корекція ліпіном при бронхіальній астмі у дітей 4-7 років: Автореф. дис... канд. мед. наук / НАН України. Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця. - К., 1996. - 24 с. 22. Ткачук О.І. Експериментальне об'рунтування гіпотензивної дії ліпину // Вісник фармації. - 1998. - № 2. - С.119-120. 23. Фещенко Ю.И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких // Укр. пульмонол. ж. - 2002. - № 1 (приложение 4). - № 312. 24. Черней О.Ф., Середенко М.М. Застосування ліпину в комплексній терапії у новонароджених з гіпоксичним синдромом // Педіатрія, акушерство та гінеколог. - 1999. - № 4. - С.27-28. 25. Юхимець В. О. Перспективи застосування препарату ліпину в пульмонології // Ліки. - 1995. - № 4. - С.19-28. 26. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1995. - Vol. 152, № 5. - P.177-120. 27. Behr J. Oxidanzien-Antioxidanzien-Balance bei interstiellen Lunge-nerkrankungen // Atemwegs und Lungenkrankh. - 1999. - Vol. 25, № 1. - P.37-49. 28. Rahman I., MacNee W. Oxidant - antioxidant imbalance in smokers and COPD // Thorax. - 1996. - V. 51. - P.348-350. 29. Reynolds H.J. Chronic Bronchitis and acute infectious exacerbations // In.: Principles and Practice of Infectious Diseases. - Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. - P.706-710. 30. Rutgers S.R., Timens W., Kaufman H.F. Comparison of induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in COPD // Eur. Respir. J. - 2000. - Vol. 15. - P.109-115. 31. Soler N., Ewig S., Torres A. et al. Airway inflammation and bronchial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. - 1999. - Vol. 14. - P.1015-1022.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФОСФАТИДИЛХОЛИНОВЫХ ЛИПОСОМ У БОЛЬНЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ПОЧЕК

Ступницкая А.Я., Мереуца С.М.

Резюме. Обзор литературы посвящен состоянию респираторной системы у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких и пиелонефритом и возможность коррекции с помощью фосфатидилхолиновых липосом.

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких, пиелонефрит, фосфатидилхолиновые липосомы, респираторная система.

THE USE OF PHOSPHATYDILCHOLIN LIPOSOMES IN PATIENTS WITH PATHOLOGY OF RESPIRATORY APPARATUS AND KIDNEYZ

H. Ya. Stupnytska, Mereuca S.M.

Abstract. The condition of the respiratory system in patients with chronic obstructive lung diseases and pyelonephritis and possibility of correction by means of phosphatidylcholine liposomes are given in the review.

Key words: chronic obstructive lung diseases, pyelonephritis, phosphatidylcholine liposomes, respiratory system.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2006. - Vol. 5, №1. - P.110-112.

Надійшла до редакції 11.03.2006