

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ КОНДЕНСАТУ ВИДИХУВАНОГО ПОВІТРЯ ПРИ ВИКОРИСТАННІ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ ІНГАЛЯЦІЙ СУМІШІ ЛІПІНУ З БЕРОДУАЛОМ

Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (зав. – проф. О.І. Волошин)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Досліджено вплив ультразвукових інгаляцій суміші ліпіну та беродуалу на інтенсивність протеолізу в конденсаті видихуваного повітря (КВП) у 38 хворих на хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) у період загострення захворювання. Встановлено, що підвищення альбуміно- та казеїнолітичної активності пов'язується зі зниженням колагенолітичної активності КВП. Застосування в комплексному лікуванні хворих ультразвукових інгаляцій ліпіну нормалізує індукований КВП лізис високомолекулярних білків та суттєво зменшує лізис азоальбуміну, але не впливає на колагеноліз. Інгаляції суміші ліпіну з беродуалом нормалізують як протеолітичну, так і колагенолітичну активність КВП.

Ключові слова: обструктивний бронхіт, протеоліз, колагеноліз, ліпін, беродуал.

Вступ. Відомо, що для ХОБ характерно неалергічне запалення бронхіального дерева [10,12] з накопиченням у його вогнищі тканинних, лейкоцитарних і макрофагальних протеаз на тлі зниження загального антипротеолітичного потенціалу внаслідок блокади активних центрів інгібіторів протеїназ кисневими радикалами [8]. Втрата субстратної специфічності інгібіторів протеїназ призводить до зміщення балансу анти- та протеолітичних систем у бік активації протеолізу [9], що сприяє розвитку перибронхіального фіброзу і бронхіальної обструкції [6,7,11]. Внаслідок підвищення протеолітичної активності відбуваються дегенеративні зміни еферентних нервових закінчень зі зниженням їх чутливості до адренергічних стимулів, що має патогенетичне значення в механізмах розвитку бронхообструктивного синдрому [7].

Для вивчення локальних змін протеолізу на рівні бронхіального дерева останніми роками рекомендується дослідження протеолітичної активності КВП, що є об'єктивним критерієм визначення інтенсивності місцевого запального процесу в бронхах [1].

Мета дослідження. Вивчити вплив вітчизняного препарату “ЛІПІН” та суміші його з беродуалом на інтенсивність протеолізу в конденсаті видихуваного повітря у хворих на ХОБ.

Матеріал і методи. Обстежено 38 хворих на ХОБ віком від 31 до 63 років. Чоловіків було 24, жінок – 14. Усі хворі госпіталізовані в період загострення захворювання. Ступінь тяжкості хвороби відповідав 1-2 стадії ХОБ з першим або другим ступенем дихальної недостатності. Усі пацієнти були розподілені на дві репрезентативні за віком і статтю групи: контрольну (I) – 15 хворих і основну (II) – 23. Хворі контрольної групи отримували стандартне лікування (бронхолітики та мукорегуляторні препарати, за показами – антибіотики, глюкокортикоїди, фізіотерапевтичні процедури). Основна група була поділена на першу (IIA) – 11 хворих та другу (IIB) – 12 хворих підгрупи. Пацієнтам підгрупи IIA, окрім зазначеної терапії, призначали ультразвукові інгаляції ліпіну в дозі 10-15 мг/кг маси тіла в 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду один раз на добу впродовж 10-14 днів. Хворим підгрупи IIB призначали ультразвукові інгаляції суміші 1 мл (20 крапель) комбінованого препарату беродуалу та 500 мг ліпіну в 10,0 мл ізотонічного розчину натрію хлориду (одна інгаляція один раз на день впродовж 10-14 днів). Групу контролю відносно біохімічних показників склали п'ятнадцять практично здорових осіб такого ж віку та статі.

Збір конденсату видихуваного повітря [1] проводили на апараті власної конструкції, що дозволяє проводити стерилізацію робочих частин приладу. Протеолітичну активність КВП визначали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу (реактиви фірми “Simko Ltd.”, Україна) з реєстрацією екстинкції на фотокolorиметрі КФК-2 [3].

Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) визначали за допомогою комп'ютерного спірографічного апарату “Кардіо плюс” (“Метекол”, Україна). Аналізували об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), співвідношення об'єму форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень (ОФВ₁/ФЖЕЛ).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з визначенням t-критерію Стюдента за програмою “БіоСтат” [4] на РС IBM 586.

Результати дослідження та їх обговорення. У пацієнтів контрольної групи і підгрупи ІА до початку лікування інтенсивність розпаду низькомолекулярних білків (таблиця), що індукована КВП, зростала відносно контролю у 2,1 раза. У пацієнтів підгрупи ІІВ КВП-індукований лізис азоальбуміну збільшувався у 2,5 раза. Казеїнолітична активність КВП хворих контрольної групи до початку лікування перевищувала таку у здорових осіб на 46%, у хворих ІА і ІІВ підгруп – на 53,3 і 50,4% відповідно. Колагенолітична активність КВП у пацієнтів І групи була на 52,2% нижчою, ніж у групі контролю, а у хворих ІА і ІІВ підгруп інтенсивність КВП-індукованого колагенолізу виявилася меншою за аналогічний показник у практично здорових осіб відповідно на 47,8 і 43,5%. При цьому вірогідної різниці між показниками у хворих І групи, ІА та ІІВ підгруп до початку лікування не виявлялось.

У хворих, які отримували стандартну терапію, після лікування лізис низькомолекулярних білків, що індукований КВП, зменшувався на 17,1%, але залишався на 77,4% більшим за показники контролю. Інтенсивність КВП-індукованого лізису азоказеїну знижувалася на 11,9% однак залишалася на 28,7% більшою за показники у здорових осіб. Колагенолітична активність зазнавала збільшення на 45,5% і перевищувала таку в контролі на 30,4%. У пацієнтів, яким призначали ультразвукові інгаляції ліпіну, після лікування індукований КВП лізис азоальбуміну зменшувався на 27,1% і був більшим за контроль на 54,8%. Інтенсивність лізису високомолекулярних білків зменшувалася на 28,3% і не відрізнялася від такої у практично здорових осіб. Колагенолітична активність КВП підвищувалася на 50% і була більшою за контроль на 21,7%. Водночас при застосуванні в комплексній терапії хворих на ХОБ ультразвукових інгаляцій суміші ліпіну з беродуалом, відбувалася нормалізація як протеїнолітичної, так і колагенолітичної активності КВП за рахунок значної інтенсифікації колагенолізу (збільшення лізису азоколу досягло 84,6%) і зниження казеїнолітичної та альбумінолітичної активності на 33,2 і 50,4% відповідно.

Порівнюючи результати дослідження, отримані у хворих ІА і ІІВ підгруп, варто відзначити істотніше підвищення колагенолітичної активності і зниження КВП-індукованого лізису азоальбуміну у хворих, у лікувальному комплексі яких застосовували інгаляції суміші ліпіну з беродуалом: колагенолітична активність в осіб підгрупи ІІВ була вищою на 33,3%, а лізис азоальбуміну на 31,5% нижчим.

Клінічно впродовж використання у комплексній терапії хворих на ХОБ інгаляцій суміші ліпіну з беродуалом суттєвіше прискорився регрес клінічних проявів загострення захворювання: спостерігалось зменшення виділення харкотиння, легше його відходження із зменшенням домішок гною в ньому, зниження інтенсивності кашлю і задишки при фізичному навантаженні, зменшення явищ інтоксикаційного синдрому. При об'єктивному обстеженні відмічалось зменшення частоти дихання та кількості сухих і вологих хрипів при аускультації легень.

При дослідженні ФЗД показники ОФВ₁ та співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ зростали відносно вихідного рівня на 16,7 та 18,7% відповідно (до лікування ОФВ₁ та співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ становили 51,5 і 66,8% від належної величини, після лікування вони були 68,2 і 85,5% відповідно). У пацієнтів, які отримували ультразвукові інгаляції з ліпіном, параметри ОФВ₁ та співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ збільшувалися на 10,3 та 9,4% (до лікування показники ОФВ₁ та ОФВ₁/ФЖЕЛ від належної величини становили 58,7 та 72,6%, після лікування зазначені параметри ФЗД були 69,0 і 82,0% відповідно). У хворих контрольної групи зберігалось утруднене відходження мокроти, кашель та задишка при фізичному навантаженні, а показники ОФВ₁ та ОФВ₁/ФЖЕЛ підвищувалися лише на 5,0 та 8,5% (до лікування ОФВ₁ становив від належної величини 55,9%, а ОФВ₁/ФЖЕЛ – 70,0%, після лікування вони становили 60,9 і 70,5%) відповідно.

Отже, отримані нами результати підтверджують дані літератури про активізацію протеолізу при хронічних неспецифічних захворюваннях легень [2,6] і водночас свідчать про те, що зростання протеїнолітичної активності і зниження колагенолізу у хворих на ХОБ мають локально-регіонарний характер. Підвищення протеїнолітичної активності при досліджуваній патології може бути наслідком надлишкового вивільнення у бронхіальний секрет протеолітичних ферментів зі зруйнованих нейтрофілів і макрофагів [5], які пошкоджують еластичний каркас бронхіального дерева [9] і пригнічують репаративну регенерацію [4] ушкодженого циліарного епітелію [13] з розвитком бронхіальної обструкції [6]. Проведені дослідження свідчать, що стандартна терапія недостатньо ефективно корегує дисбаланс у системі протеази-інгібітори протеїназ. При застосуванні комплексного лікування

Таблиця

Вплив інгаляцій ліпину і беродуалу на інтенсивність протосолю в конденсаті видихуваного повітря у хворих на хронічний обструктивний бронхіт у динаміці комплексного лікування ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль (практично здорові люди) n=15	Основна група хворих							
		Контрольна група хворих n=15		Підгрупа ІІА n=11				Підгрупа ІІВ n=12	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування		
Лізіс низькомолекулярних білків, мкмоль азотобуміну/л мл за 1 год	1,15±0,06	2,46±0,05 p<0,001	2,04±0,04 p<0,001 p ₁ <0,001	2,44±0,05 p<0,001 p ₂ >0,5	1,78±0,05 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	2,58±0,05 p<0,001 p ₂ >0,5 p ₄ >0,05	1,22±0,05 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001 p ₅ <0,001		
Лізіс високомолекулярних білків, мкмоль азоказетів/л мл за 1 год	1,50±0,06	2,19±0,07 p<0,001	1,93±0,06 p<0,001 p ₁ <0,05	2,30±0,06 p<0,001 p ₂ >0,05	1,65±0,08 p>0,05 p ₁ <0,001 p ₃ <0,05	2,32±0,06 p<0,001 p ₂ >0,05 p ₄ >0,05	1,55±0,08 p>0,5 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001 p ₅ >0,05		
Лізіс колагену, мкмоль азоколу/л мл за 1 год	0,23±0,01	0,11±0,01 p<0,001	0,16±0,01 p<0,001 p ₁ <0,05	0,12±0,01 p<0,001 p ₂ >0,05	0,18±0,02 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₃ >0,05	0,13±0,01 p<0,001 p ₂ >0,05 p ₄ >0,05	0,24±0,02 p>0,5 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001 p ₅ ≤0,05		

Примітка. p - ступінь вірогідності різниці показників відносно контролю; p₁ - ступінь вірогідності різниці показників до та після лікування всередині кожної групи; p₂ - ступінь вірогідності різниці показників у контрольній і основних групах хворих до початку лікування; p₃ - ступінь вірогідності різниці показників в контрольній і основних групах хворих після лікування; p₄ - ступінь достовірності різниці показників в ІІА і ІІВ підгрупах до лікування; p₅ - ступінь вірогідності різниці показників в ІІА і ІІІ підгрупах після лікування; n - число спостережень.

з використанням інгаляцій ліпіну і беродуалу ефект значно вищий, що може бути наслідком поєднання антиоксидантної дії ліпіну та антихолінергічних впливів беродуалу. Зокрема, встановлено, що включення адреноміметиків у ліпосомальну форму призводить до значного зменшення запальних явищ і посилення бронхолітичного ефекту β_2 -агоністів внаслідок антиоксидантних властивостей ліпосом [5,6,8]. Іпратропіум бромід, як складова беродуалу, блокує дію блукаючого нерва, зменшує продукцію бронхіального слизу і пригнічує вивільнення гістаміну і мастоцитарних протеїназ із тучних клітин. Внаслідок цього зменшуються явища запальної реакції, що відкриває рецепторне поле клітин для ендogenous β_2 -агоністів і призводить до покращання бронхіальної прохідності [6]. Таким чином, включення у лікувальний комплекс ультразвукових інгаляцій суміші ліпіну з беродуалом дозволяє нормалізувати локальні зміни протеолізу і значно зменшити явища бронхообструктивного синдрому у хворих на ХОБ.

Висновки. 1. У хворих на хронічний обструктивний бронхіт у період загострення захворювання в конденсаті видихуваного повітря відбувається підвищення альбуміно- і казеїнолітичної активності на тлі пригнічення колагенолізу, які лише частково усуваються при проведенні стандартної терапії.

2. Застосування в комплексному лікуванні хворих на хронічний обструктивний бронхіт ультразвукових інгаляцій ліпіну нормалізує КВП-індукований лізис азоальбуміну, але не впливає на колагеноліз, інтенсивність якого залишається зниженою. Використання ультразвукових інгаляцій суміші ліпіну і беродуалу впродовж 10-14 діб нормалізує як протеїнолітичну, так і колагенолітичну активність КВП.

Перспективним слід вважати подальше дослідження дії ліпіну і його суміші з різними інгаляційними бронхолітичними, гормональними засобами залежно від стадії, давності хвороби, віку хворих та супутніх захворювань.

Література. 1. Анаев Д. Х., Чучалин А. Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии (обзор зарубежной литературы) // Пульмонология. – 2002. – №2 – С. 57 – 66. 2. Веремеенко К. Н. Протеолиз в норме и при патологии. – К.: Здоров'я, 1993. – 277 с. 3. Гланц С. Медико – биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с. 4. Корнилова З. Х., Селищева А. А., Перельман М. И. Влияние липосом из фосфатидилхолина на регенерацию операционной раны легкого морской свинки // Биол. эксперим. биол. и мед. – 2001. – Т. 131, №2. – С. 228 – 231. 5. Мотавкин П. А., Гельцер Б. И. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких. – М.: Наука, 1998. – 366 с. 6. Чучалин А. Г. Хронические обструктивные болезни легких. – М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999. – 512 с. 7. Юхимець В. О. Перспективи застосування препарату ліпіну в пульмонології // Ліки. – 1995. – №4. – С. 19 – 28. 8. Behr J. Oxidanzien-Antioxidanzien-Balance bei interstitiellen Lungenkrankungen // Atemwegs und Lungenkrankh. – 1999. – Vol. 25, 1. – P. 37-49. 9. Carden D., Xiao F., Moak C. et al. Neutrophil elastase promotes lung microvascular injury and proteolysis of endothelial cadherins // Amer. J. Physiol. – 1998. – Vol. 275, 2, Pt 2. – P. 385-392. 10. Pesci A., Balbi B., Majori M. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. – 1998. – Vol. 12. – P. 380-386. 11. Reynolds H. J. Chronic Bronchitis and acute infectious exacerbations // In: Principles and Practice of Infectious Diseases. – Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000. – P. 706-710. 12. 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. 13. Yoshida E., Maruyama M., Fujita T. et al. Reactive oxygen intermediates stimulate interleukin-6 production in human bronchial epithelial cells // Amer. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276, №6, Pt. 1. – P. L900-L908.

CHARACTERISTIC OF CHANGES OF THE EXHALED AIR CONDENSATE PROTEOLYTIC ACTIVITY WITH THE USE OF LIPIN/BERODUAL MIXTURE INHALATIONS IN MULTIMODALITY THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

G. Y. Stupnitska

Abstract. The influence of the ultra – sound inhalations of the Lipin/Berodual mixture upon the proteolysis intensity in the exhaled air condensate (EAC) has been studied in 38 patients with chronic obstructive bronchitis (COB) during the period of exacerbation. It has been found that an increase of the albumino- and caseinolytic activity is combined with a reduction of the EAC collagenolytic activity. The use of lipin ultra – sound inhalations in multimodality therapy of patients normalizes EAC- induced lysis of high – molecular proteins and reduces azoalbumin lysis, but it does not influence upon collagenolysis; Lipin/Berodual mixture inhalations normalize both the proteolytic and collagenolytic EAC activity.

Key words: obstructive bronchitis, lipin, berodual, proteolysis, collagenolysis.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)
Buk. Med. Herald. 2003. Vol. 7, №4. – P. 113-116.
Надійшла до редакції 10.11.2003 року