

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАНДАРТИЗИРОВАННОГО ЭКСТРАКТА АРТИШОКА (*CYNARA SCOLYMUS*) В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ II СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В ФАЗЕ РЕМИССИИ

Л.И. Слобожан

Кафедра нетрадиционной медицины ФПО (зав. кафедрой - проф. Н.В. Мирошниченко), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь.

THE EFFICACY OF LONG-TERM USAGE OF STANDARDIZED ARTICHOKE EXTRACT (*CYNARA SCOLYMUS*) IN COMBINED THERAPY OF STAGE II OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN REMISSION

L.I. Slobozhan

SUMMARY

The modern theory of chronic bronchoobstructive diseases, primarily chronic obstructive pulmonary disease (COPD), includes scientific concept of emphysema and pneumofibrosis development, which are the main irreversible components of bronchial limitation, and inflammation as a reversible obstructive component. Understanding of pathogenic essence of COPD was extended considerably in the last decade due to decoding of cytokine-dependent mechanisms of transformation of inflammation into a chronic process, including the role of growth factors (which are potent inductors of collagen synthesis by fibroblasts and myofibroblasts) in pneumofibrosis development and airway remodeling. Thus, in 2006 at the Twenty-First Transatlantic Airway Conference international consensus was achieved as to the role of transforming growth factor beta1 (TGF-β1) in development of subepithelial fibrosis of small bronchi – the main pathogenic mechanism of chronic “bronchiolitis obliterans” (small airway remodeling, small airways disease) in COPD and bronchial asthma.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРИВАЛОГО ВИКОРИСТАННЯ НАСТОЮ БРУНЬОК СОСНИ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ II СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ У ФАЗІ РЕМИСІЇ

Л.І. Слобожан

РЕЗЮМЕ

У хворих, що страждають хронічним обструктивним захворюванням легенів (ХОЗЛ) II ступеня тяжкості в фазі ремісії вивчено вплив тривалого (переривчастими курсами протягом 6 місяців) застосування настою бруньок сосни в комплексній терапії захворювання на рівень активної форми трансформуючого фактора росту і основні параметри функції зовнішнього дихання. Встановлено, що поєднане використання Беродуалу і настою бруньок сосни у хворих на ХОЗЛ (у порівнянні з хворими, що одержували Беродуал без фітотерапії) дозволяє підвищити ефективність лікування - знизити рівень активної форми TGF-β1 і достовірно підвищити ОФВ₁ і ОФV₁/ФЖЕЛ.

Ключевые слова: фитотерапия, хроническое обструктивное заболевание легких.

Современное учение о хронических бронхообструктивных заболеваниях (прежде всего – хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ)) включает научную концепцию формирования эмфиземы и фиброза легких – основных необратимых компонентов бронхиальной обструкции, а также обратимого компонента обструкции – воспалительного [3]. Понимание патогенетической сути ХОЗЛ в последнее десятилетие существенно расширилось за счет расшифровки цитокин-зависимых механизмов хронизации воспалительного процесса, включая участие факторов роста (мощных индукторов синтеза коллагена фибробластами и миофибробластами) в развитии фиброза легких и ремоделировании воздухоносных путей [7, 9]. Так, в 2006 году в

рамках международного консенсуса (Twenty-First Transatlantic Airway Conference) постулировалась роль трансформирующего фактора роста (TGF-β1) в формировании подэпителиального фиброза мелких бронхов – главного патофизиологического содержания хронического «облитерирующего бронхиолита» (small airway remodeling, small airways disease) при ХОЗЛ и бронхиальной астме [10].

Принципиальное значение в проблеме фиброгенеза имеют исследования Arthur M.J. (2002) и Issa R. и соавт. (2004), позволившие утверждать, что после прекращения действия провоцирующего фактора фиброз способен разрешиться [5, 11]. Этот факт открывает новые перспективы лечения ХОЗЛ за счет влияния и на такой необратимый (как считалось ра-

нее) компонент бронхиальной обструкции, как пневмофиброз.

К важным направлениям антифиброзной терапии относится терапевтическая блокада процессов активации и пролиферации фибробластов и миофибробластов, что также предотвращает накопление коллагенов ЕСМ. С этой целью используются антиоксиданты (витамин Е, фосфатидилхолин), антагонисты эндотелин-рецепторов, а также препараты растительного происхождения – глициризин, Sho-saiko-to (xiao-chai-hu-tang) и savia multiorbiza. Sho-saiko-to относится к фитопрепаратам с доказанной антифибротической активностью (уменьшает образование эндогенного коллагена за счет ингибирования TGF- β 1) и способностью стимулировать клеточный апоптоз [6, 3]. В Азии к фитосредствам с антифибротической активностью относят также boneset milt thistle (чертополох), comfrey olive leaf extract (экстракт оливковых листьев), dandelion schizandra (лимонник), fenhel turmeric (укроп), ginseng (женьшень) [8].

Необходимо также подчеркнуть, что современные принципы базисной терапии ХОЗЛ (ингаляционные формы М-холинолитиков, глюкокортикоидов, β_2 -агонистов), а также дополнительные методы восстановления бронхиальной проходимости за счет, прежде всего, обеспечения эффективного мукоцилиарного клиренса (амброксол, ацетилцистеин, лазолван и др.), по мнению многих исследователей, недостаточно эффективны, что обосновывает потребность продолжения научных поисков [2, 14].

Общей целью исследования является научное обоснование целесообразности использования и оценка клинической эффективности применения растительных средств в комплексной терапии ХОЗЛ, включая возможное влияние на легочный фиброз. В рамках указанной цели в статье представлены результаты изучения влияния экстракта листьев артишока на уровень активной формы трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) и параметры функции внешнего дыхания у больных ХОЗЛ II степени тяжести в фазе ремиссии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением состояло 26 больных ХОЗЛ II степени тяжести в фазе ремиссии (45–54 лет), не имеющих заболеваний внутренних органов в стадии декомпенсации, которые ранее не получали базисную медикаментозную терапию ХОЗЛ. Все больные были разделены на следующие группы: в 1-ю группу вошли 14 больных, которым был назначен Беродуал («Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG», Германия; дозированный аэрозоль, по 2 ингаляции 3 раза в день курсом 21 день), сочетающий два компонента – ипратропиума бромид и фенотерола гидробромид. 2-ю группу составили 12 больных, которые получали лечение Беродуалом в той же дозировке, а также (по согласию с больными) стандар-

тизированным экстрактом артишока (*Cynara scolymus*) – препаратом хофитол (производство Rosaphytopharma, Франция) - по 400 мг 3 раза в день курсом 6 недель. Контрольную группу составили 9 здоровых лиц в возрастном диапазоне 37–50 лет.

Диагноз ХОЗЛ устанавливался на основании данных комплексного клинико-рентгенологического обследования и с учетом показателей функции внешнего дыхания (включая спирограмму, пневмотахограмму, поток-объемную диаграмму) [7].

Обследование функции внешнего дыхания и уровня активной формы TGF- β 1 в сыворотке крови (методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «TGF- β 1 E_{max}[®] ImmunoAssay System», Promega, США) проводили дважды – перед началом лечения, а также после окончания лечения (через 6 недель).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования уровня активной формы TGF- β 1, ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ у больных 1-й и 2-й групп представлены в таблице 1.

Известно, что исследование функции внешнего дыхания является важнейшим этапом не только в диагностике ХОЗЛ, но и необходимо для определения степени тяжести заболевания, подбора индивидуальной терапии, оценки эффективности ее проведения, уточнения прогноза течения заболевания и проведения экспертизы трудоспособности [1, 4]. При этом наиболее чувствительным параметром оценки ограничения воздушного потока является отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ. Этот признак является определяющим на всех стадиях ХОЗЛ, т.е. при всех степенях тяжести заболевания. ОФВ₁/ФЖЕЛ – ключевой признак в диагностике ХОЗЛ. Снижение ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70 %, определяемое в период ремиссии болезни, свидетельствует об obstructивных нарушениях независимо от степени тяжести ХОЗЛ. Определение процентного соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ наиболее применимым в клинической практике, поскольку универсальных абсолютных значений ОФВ₁ и ФЖЕЛ нет. Снижение ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70 % является ранним признаком ограничения воздушного потока даже при сохранении ОФВ₁ > 80% от должных величины [12].

Нами установлено (таб.), что у больных 2-й на первом этапе исследования ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ существенно не отличается от соответствующих показателей у больных 1-й группы, что свидетельствует о корректности формирования групп сравнения. На втором этапе исследования у больных 1-й группы в сравнении с I этапом исследования величина ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ существенно не меняется; у больных же 2-й группы выявлено статистически значимо возрастание ОФВ₁ на 31,5 % ($p_1 < 0,05$).

Анализ представленного в табл. цифрового материала также свидетельствует, что у больных

1-й и 2-й групп уровень регуляторного цитокина TGF- β 1 на I этапе исследования повышен на 40,0-46,7 % ($p < 0,001$). Под влиянием проводимой терапии (на

II этапе исследования) у больных 1-й группы исследуемый показатель существенно не меняется, а у больных 2-й группы – снижается на 17,3 % ($p_1 < 0,05$).

Таблица 1

Характеристика уровня активной формы TGF- β 1, ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ у больных 1-й и 2-й групп

Группа	Стат. показ.	ОФВ ₁ , % от должных		ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % от должных		TGF- β 1, пг/мл	
		I этап	II этап (через 6 недель)	I этап	II этап (через 6 недель)	I этап	II этап (через 6 недель)
1-я группа, n = 14	M \pm m p p ₁	67,3 \pm 7,4 < 0,001 –	68,5 \pm 7,1 < 0,001 > 0,5	67,6 \pm 6,0 < 0,001 –	70,3 \pm 4,9 < 0,001 > 0,5	379,0 \pm 17,0 < 0,001 –	358,1 \pm 18,4 < 0,01 < 0,5
2-я группа, n = 12	M \pm m p p ₁ p ₂	63,9 \pm 6,9 < 0,001 – > 0,5	84,0 \pm 7,0 < 0,05 < 0,05 < 0,2	66,8 \pm 5,4 < 0,001 – > 0,5	78,6 \pm 5,0 < 0,001 < 0,2 < 0,5	397,2 \pm 21,6 < 0,001 – > 0,5	328,3 \pm 18,0 < 0,05 < 0,05 < 0,5
Контрольная группа, n = 9	M \pm m	100,0 \pm 1,4		100,0 \pm 2,1		270,8 \pm 19,8	

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с контрольной группой (здоровые лица), p₁ – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем на I этапе исследования в той же группе больных, p₂ – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем на соответствующем этапе исследования у больных 1-й группы.

Указанные факты позволяют утверждать, что у больных ХОЗЛ II степени тяжести даже в фазе ремиссии формируются условия повышенного риска развития и прогрессирования фиброза легких за счет повышенного уровня фактора роста TGF- β 1. Выявлено также антифибротическое влияние 6-недельного курса лечения стандартизированным экстрактом артишока.

Таким образом, использование в комплексной базисной терапии ХОЗЛ II степени тяжести в фазе ремиссии 6-недельного курса лечения стандартизированным экстрактом артишока позволяет улучшить результаты лечения – статистически значимо повысить ОФВ₁ и снизить уровень регуляторного цитокина TGF- β 1.

ВЫВОДЫ

1. Использование в комплексной базисной терапии 6-недельного курса лечения стандартизированным экстрактом артишока у больных ХОЗЛ II степени тяжести в фазе ремиссии способствует статистически значимому снижению уровня активной формы TGF- β 1 и уменьшению нарушения функции внешнего дыхания – возрастанию ОФВ₁.

2. У больных ХОЗЛ II степени тяжести в фазе ремиссии достоверного влияния базисной терапии Беродуалом на уровень активной формы TGF- β 1 и функцию внешнего дыхания не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003. «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень» Інструкція про діагностику, клінічну класифікацію та лікування хронічних обструктивних захворювань легень. - С. 50–58.
2. Перцева Т.А., Онищенко Т.С. Эффективность длительной бронхолитической терапии у больных хроническим обструктивным бронхитом // Укр. пульмонолог. журн. – 2002. – № 2. – С. 13–16.
3. Фещенко Ю.И. Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких // Укр. пульмонолог. журн. – 2002. – № 1 (35). – С. 5–10.
4. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care with chronic obstructive pulmonary disease // Am. Rev. Respir. Dis. – 1995. – Vol. 152. – P. 77-120.
5. Arthur M.J. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C // Gastroenterology. – 2002. – №122. – P. 1525-1528.
6. Generation of reactive oxygen species and induction of apoptosis of HL60 cells by ingredients of traditional herbal medicine, Sho-saiko-to / Makino T., Tsubouchi R., Murakami K., Haneda M., Yoshino M. / Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2006. – Vol. 98(4). – P. 401-405.

7. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary / Pauwels R.A., Buist A.S., Calverley P.M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2001. - Vol. 163, №5. - P.1256-1276.
8. Nishimura N. Effects of Chinese herbal medicines // *Yakugaku Zasshi.* - 2005. - Vol. 25(4). - P. 363-369.
9. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / R.M. Mroz., P.Szulakowski, W.Pierzchala et al. // *Wiad. Lek.* - 2006. - Vol.59, №1-2. - P.92-96.
10. Shapiro S.D. Extracellular matrix in lung disease. Proceedings of the Twenty-First Transatlantic Airway Conference // *Proceedings of the ATS.* - 2006. - Vol. 3(5). - P.397-455.
11. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix crosslinking / Issa R., Rich C.B., Foster J.A. et al. // *Gastroenterology.* - 2004. - №126. - P. 1795-1808.
12. Standardization of lung function tests. Report Working Party. European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society // *Eur. Respir. J.* - 1993. - Vol. 6(16). - P. 1-121.
13. The role of TGF-beta 1 and cytokines in the modulation of liver fibrosis by Sho-saiko-to in rat's bile duct ligated model / Chen M.H., Chen J.C., Tsai C.C., Wang W.C. et al. // *J. Ethnopharmacol.* - 2005. - Vol. 97(1). - P. 7-13.
14. Validation of the anti-inflammatory properties of small-molecule IkappaB Kinase (IKK)-2 inhibitors by comparison with adenoviral-mediated delivery of dominant-negative IKK1 and IKK2 in human airways smooth muscle [Catley M.C., Sukkar M.B., Chung K.F. et al.] // *Mol. Pharmacol.* - 2006. - Vol. 70(2). - P.697-705.