



Клинико-иммунологические эффекты карбоцистеина при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких

Шуганов Е.Г. • Салмаси Ж.М. • Шуганов А.Е.

Шуганов Евгений Григорьевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета усовершенствования врачей¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–9, Российская Федерация. Тел.: +7 (909) 988 34 55.

E-mail: shuganov.evgeny@yandex.ru

Салмаси Жан Мустафаевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии²

Шуганов Александр Евгеньевич – аспирант кафедры терапии факультета усовершенствования врачей¹

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из наиболее распространенных заболеваний, в основе которого лежит персистирующее воспаление в дистальных отделах дыхательных путей. В связи с этим противовоспалительная терапия должна составлять основу базисного лечения ХОБЛ. Существуют единичные доказательства того, что у больных ХОБЛ, которых не лечили ингаляционными глюкокортикостероидами, терапия таким муколитиком, как карбоцистеин, может уменьшить частоту обострений.

Цель – изучить клинико-иммунологические эффекты карбоцистеина при его использовании у больных ХОБЛ.

Материал и методы. В течение 2 месяцев 30 больных ХОБЛ II стадии (средний возраст $55,9 \pm 1,2$ года) получали противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами и β_2 -адреномиметиками по требованию, затем еще в течение 2 месяцев 15 человек продолжили стандартную терапию, а 15 пациентам был добавлен карбоцистеин 1500 мг/с. Каждые 2 месяца у всех пациентов исследовали состояние иммунной системы, используя моноклональные антитела для определения лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD72 и маркеры активации CD23, CD71, CD95 и HLA-DR, а также оценивали показатели качества жизни с помощью адаптированной русскоязычной версии Респираторной анкеты госпиталя святого Георгия (SGRQ).

Результаты. Использование карбоцистеина в комбинации со стандартной терапией ХОБЛ способствовало значимому улучшению качества жизни больных по сравнению с пациентами, получавшими только противовоспалительную терапию глюкокортикостероидами, что выразилось в меньшей отрицательной динамике по шкалам «симптомы» и «двигательная активность», а также в улучшении параметра «психосоциальная адаптация»: через 4 месяца терапии изменение суммы баллов SGRQ составило -3,4 и -8,0, -1,9 и -3,8, 0,4 и -0,76 соответственно. Через 4 месяца в группе лечения карбоцистеином по сравнению с контролем отмечено более выраженное снижение симптомов одышки, кашля и количества выделяемой мокроты: 2 и 2,2, 1,5 и 1,9, 0,8 и 1,2 балла соответственно. У больных, дополнительно получавших карбоцистеин, улучшение клинической картины заболевания коррелировало с позитивными изменениями иммунологического статуса. По сравнению с больными, получавшими стандартную терапию, у них отмечено более значимое достоверное увеличение общего количества Т-клеток (особенно CD8⁺-лимфоцитов), уменьшение количества В-клеток, повышение экспрессии антигена CD95.

Заключение. Применение карбоцистеина у больных ХОБЛ является обязательной составляющей стандартной терапии при данном заболевании.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, качество жизни, карбоцистеин, цитотоксические лимфоциты.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация



Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из самых распространенных заболеваний, характеризующееся неуклонным прогрессированием бронхиальной обструкции, что ведет к постепенной утрате ее обратимого компонента, неуклонному нарастанию симптомов болезни и снижению качества жизни пациентов [1, 2]. Существуют также данные, свидетельствующие о наличии при ХОБЛ системного воспаления, которое, вероятно, берет начало в легких [1]. Именно поэтому противовоспалительная терапия должна составлять основу базисного лечения ХОБЛ с начальных этапов развития заболевания [3]. Однако глюкокортикостероидные гормоны эффективны лишь у 10–30% больных ХОБЛ, а большое число побочных эффектов приводит к существенным ограничениям в применении этих препаратов [4]. Для прогнозирования исходов противовоспалительной терапии и ответа на нее представляется перспективным провести анализ активационного профиля лимфоцитов у больных ХОБЛ. На связь данных параметров с выраженностью воспаления и ухудшением функционального состояния больных указывает ряд авторов [2, 5, 6].

С точки зрения влияния ХОБЛ на качество жизни основное внимание в симптоматике заболевания уделяется одышке, но не менее важными факторами являются характер кашля и хроническая гиперсекреция слизи [7]. Некоторые исследователи отмечают, что кашель во многом определяет качество жизни пациентов с ХОБЛ и в большинстве случаев требует назначения соответствующей медикаментозной терапии [2, 8].

Цель исследования – изучить клинико-иммунологические эффекты карбоцистеина при его использовании в комбинации со стандартной терапией у больных ХОБЛ.

Материал и методы

Исследование проводилось в группе больных ХОБЛ II стадии, состоящей из 30 человек (23 мужчины и 7 женщин), средний возраст – $55,9 \pm 1,2$ года. Все пациенты с ХОБЛ имели индекс курения больше 18 пачка-лет, в анамнезе отсутствовали данные о наличии атопии и бронхиальной астмы. В течение не менее 2 месяцев больные получали стандартную терапию ХОБЛ: 20 – тиотропия бромид (Спирива) 18 мкг/с и 10 – ипратропия бромид (Атровент) 40 мкг (2 вдоха) 4 раза в сутки, а также принимали β_2 -адреномиметики по требованию: 18 – сальбутамол (Вентолин) 200 мкг (2 вдоха) и 12 – комбинацию ипратропия бромида и фенотерола (Беродуал Н) 100/40 мкг (2 вдоха).

Через 2 месяца лечения у 15 больных ХОБЛ II стадии к стандартной терапии присоединили карбоцистеин (Флюдитек) в дозе 1500 мг/с, а 15 пациентов продолжили прежнюю терапию, составив группу контроля. Забор крови для исследования проводился до начала, на 2-й и 4-й месяцы лечения.

Используя моноклональные антитела, в крови обследуемых больных определяли количество лимфоцитов, несущих маркеры популяции и субпопуляций CD3, CD4, CD8, CD72 и маркеры активации CD23, CD71, CD95 и HLA-DR. Методы исследования и соответствующая методика описаны в наших предыдущих работах [9, 10, 11]. Проводилось выделение лимфоцитов седиментацией в градиенте плотности фиколл-верографии по методу Бойума, а также оценка их жизнеспособности сразу после выделения из крови и подсчета абсолютного числа в периферической крови по критериям Фримеля [12].

Оценка функции внешнего дыхания проводилась согласно протоколу «Стандартизация легочных функциональных тестов» Европейского респираторного общества с помощью спирометрии на аппарате компьютерного пневмотахографа Custo Vit (Австрия). Измеряли показатели: форсированная жизненная емкость легких, жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, индекс Тиффно, а также величину дыхательного сопротивления.

У всех больных ХОБЛ до начала исследования, через 2 и 4 месяца изучали показатели качества жизни на основе суммарного балла Респираторной анкеты госпиталя святого Георгия (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ). Поскольку развитие ХОБЛ по бронхитическому типу позволяет с большой вероятностью прогнозировать ухудшение функционального состояния больного и увеличение риска обострения заболевания [6], особое внимание обращали на оценку кашля, для характеристики которого использовали балльную шкалу оценки кашля по Чангу [13].

При статистической обработке результатов оценку достоверности регистрируемых изменений проводили с помощью t-критерия Стьюдента (большая выборка) или непараметрического критерия Уилкоксона – Манна – Уитни (малая выборка с ненормальным распределением, сравнение попарно связанных вариантов). Расчеты проводили на персональном компьютере с применением пакетов прикладных программ Statistica.



Таблица 1. Влияние стандартной терапии в сочетании с карбоцистеином на экспрессию популяционных и субпопуляционных маркеров лимфоцитов у больных ХОБЛ II стадии

Группы исследования	Маркеры, % клеток			
	CD3	CD4	CD8	CD72
Контроль	58,9±0,6	29,7±0,7	30,5±0,5	18,3±0,3
Больные ХОБЛ до лечения	59,0±0,56	27,2±0,69	30,0±0,9	17,4±0,39
через 2 месяца	63,3±0,7	30,4±0,26	33,2±0,66	12,4±0,29*
через 4 месяца				
стандартная терапия	62,8±0,9	31,2±0,56	35,1±0,9	11,2±0,3*
стандартная терапия + карбоцистеин	64,3±0,32	34,1±0,17	40,9±0,3*	9,8±0,22*

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

* p < 0,05

Результаты и обсуждение

Исходно, на 2-й и 4-й месяцы лечения с помощью моноклональных антител определяли популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови 30 больных ХОБЛ II стадии по маркерам CD3, CD8, CD23, CD71, CD72, CD95 и HLA-DR. До лечения мы не наблюдали существенных изменений в экспрессии популяционных и субпопуляционных маркеров (табл. 1). На 2-й и 4-й месяцы лечения отмечено некоторое увеличение общего количества Т-лимфоцитов (как хелперных, так и супрессорных клеток), причем добавление к стандартной терапии карбоцистеина сопровождалось статистически значимым повышением уровня экспрессии антигена CD8 (с $30,5 \pm 0,39\%$ до $40,9 \pm 0,3\%$, $p < 0,05$). Параллельно происходило достоверное снижение количества лимфоцитов, несущих антиген CD72 (с $17,4 \pm 0,39\%$ до $12,4 \pm 0,29\%$ на 2-й месяц лечения и до $9,8 \pm 0,22\%$ – на 4-й), в группе больных ХОБЛ II стадии, получавших дополнительно к стандартной терапии муколитик Флюдитек в дозе 1500 мг/с. Следовательно, использование

карбоцистеина в комбинации со стандартной терапией привело к более значимому увеличению общего количества Т-клеток (особенно CD8⁺-лимфоцитов) и уменьшению количества В-клеток по сравнению с контролем.

При исследовании влияния комбинированной терапии у больных ХОБЛ II стадии на экспрессию активационных маркеров CD23, CD71, CD95 и HLA-DR отмечено достоверное повышение экспрессии антигена CD95 (с $12,9 \pm 0,49\%$ до $20,6 \pm 0,38\%$, $p < 0,05$), различия остальных параметров не достигли уровня статистической значимости (табл. 2).

Таким образом, добавление карбоцистеина 1500 мг/с к стандартной терапии ХОБЛ способствует нормализации соотношения Т- и В-лимфоцитов, увеличивает количество клеток с супрессорной функцией, что, вероятно, может повышать экспрессию рецепторов, опосредующих Fas-зависимый механизм индукции апоптоза. Мы не обнаружили достоверных изменений активационных маркеров CD25, CD71, HLA-DR у обследуемых больных ХОБЛ II стадии на 2-й

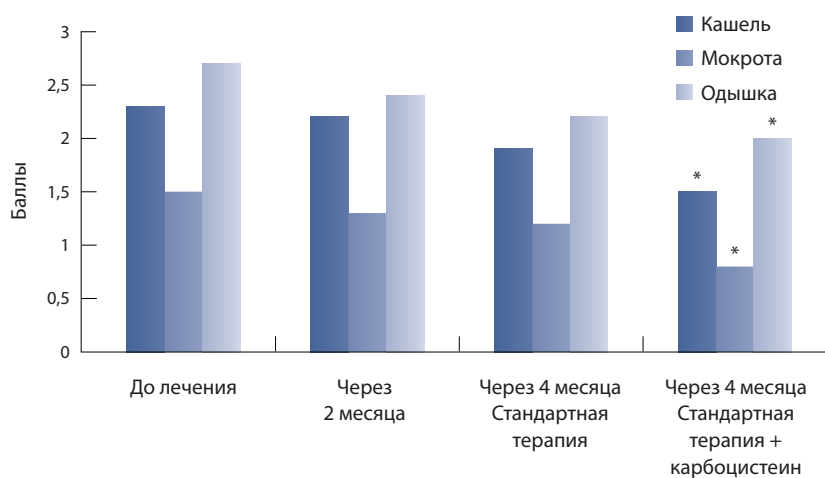


Рис. 1. Динамика выраженности клинических показателей больных ХОБЛ II стадии, получавших базисное лечение в качестве монотерапии или в комбинации с карбоцистеином; * p < 0,05

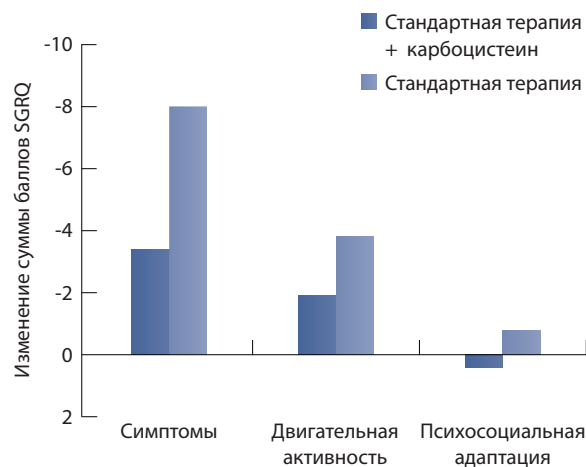


Рис. 2. Влияние терапии карбоцистеином на качество жизни пациентов с ХОБЛ II стадии согласно оценке с использованием опросника SGRQ



Группы исследования	Маркеры, % клеток				
	CD23	CD25	CD71	HLA-DR	CD95
Контроль	12,1 ± 0,4	21,0 ± 0,16	16,1 ± 0,52	23,7 ± 0,7	12,9 ± 0,49
Больные ХОБЛ до лечения	12,3 ± 0,72	22,1 ± 0,18	18,4 ± 0,3	23,4 ± 0,72	16,1 ± 0,45
через 2 месяца	12,9 ± 0,9	16,8 ± 0,3	18,6 ± 0,5	22,5 ± 0,34	15,7 ± 0,28
через 4 месяца					
стандартная терапия	12,0 ± 0,68	18,2 ± 0,4	20,2 ± 0,4	21,8 ± 0,28	17,8 ± 0,4
стандартная терапия + карбоцистеин	11,8 ± 0,63	20,1 ± 0,38	25,9 ± 0,8	23,88 ± 0,3	20,6 ± 0,38*

Таблица 2. Влияние стандартной терапии в сочетании с карбоцистеином на экспрессию активационных маркеров лимфоцитов у больных ХОБЛ II стадии

и 4-й месяцы лечения. Очевидно, что для вынесения более точных заключений относительно характера действия карбоцистеина на перечисленные иммунологические показатели требуется более длительное применение этого препарата у более многочисленной группы больных ХОБЛ.

По данным литературы, карбоцистеин обладает иммуномодулирующим эффектом у больных ХОБЛ II стадии [14, 15, 16]. Карбоцистеин – препарат, оказывающий двойное мукоактивное действие. Как муколитик он уменьшает патологическую вязкость мокроты в просвете бронхов, разрывая дисульфидные мостики мукопротеинов (за счет наличия в его составе сульфгидрильных групп) [17]. В отличие от других муколитических препаратов карбоцистеин характеризуется еще и мукорегулирующим свойством: уменьшает число бокаловидных клеток и гипертрофию слизистых желез, вследствие чего снижается секреция слизи [18].

Что касается оценки влияния лечения на клинические проявления ХОБЛ II стадии, в группе

больных, получавших карбоцистеин в комбинации со стандартной терапией, отмечено более выраженное снижение симптомов одышки, кашля и количества выделяемой мокроты по сравнению с контролем (рис. 1).

Улучшение иммунологического статуса и клинических показателей на фоне терапии больных ХОБЛ II стадии сопровождалось повышением качества жизни. Более выраженные сдвиги по шкалам «симптомы», «двигательная активность» и «психосоциальная адаптация» опросника SGRQ зарегистрированы в группе больных, где наряду со стандартной терапией применяли Флюдитек в дозе 1500 мг/с (рис. 2). Другие исследователи также отмечали положительное влияние карбоцистеина на качество жизни пациентов с ХОБЛ и течение заболевания [19, 20].

В заключение отметим: полученные нами данные позволяют рекомендовать использование карбоцистеина в комплексной терапии больных ХОБЛ. ☺

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Данные представлены как средние значения (M) и стандартная ошибка среднего (± m)

* p < 0,05

Литература (References)

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). [Пер. с англ.]. М.: Российское респираторное общество; 2012. 80 с. (Global Initiative for Chronic Obstruction Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2011). Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2012. 80 p. Russian).
2. Шмелев ЕИ. Хронический обструктивный бронхит. В: Чучалин АГ, ред. Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; 1998. с. 39–56. (Shmelev EI. Chronic obstructive bronchitis. In: Chuchalin AG, editor. Chronic lung diseases. Moscow: Binom; 1998. p. 39–56. Russian).
3. Jones PW. Quality of life measurements; the value of standartization. Eur Respir Rev. 1997;7(42):46–9.
4. Jones PW. Quality of life measurement for patients with diseases of the airways. Thorax. 1991;46(9):676–82.
5. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax. 2004;59(7):574–80.
6. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(3 Pt 1):822–6.
7. Montes de Oca M. Impact of chronic bronchitis on chronic obstructive pulmonary disease. Hot Topics Respir Med. 2010;5(15):13–7.
8. Мещерякова НН, Чикина СЮ. Муколитическая терапия для больных ХОБЛ. Consilium medicum. 2008;10(10):71–6.
9. Зильбер ИЕ, Распопина НА, Шуганов АЕ, Салмаси ЖМ, Казимирский АН. Анализ активационного профиля лимфоцитов у больных ХОБЛ в период ремиссии и обострения. Земский врач. 2012;(1):42–5. (Zil'ber IE, Raspopina NA, Shuganov AE, Salmasi ZhM, Kazimirskiy AN. [The analysis of a profile of lymphocyte activation in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and remission]. Zemskiy vrach. 2012;(1):42–5. Russian).
10. Порядин ГВ, Салмаси ЖМ, Зильбер ИЕ. Особенности поверхностного фенотипа лимфоцитов при ХОБЛ. В: Материалы X Международного конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». Казань, 20–23 мая 2009 г. с. 304.



- (Poryadin GV, Salmasi ZhM, Zil'ber IE. Characteristic of surface lymphocytes phenotype in COPD. In: Proceedings of the X International Congress "Contemporary issues of allergology, immunology and immunopharmacology"; 2009 May 20–23; Kazan, Russia. p. 304. Russian).
11. Порядин ГВ, Салмаси ЖМ, Макаров АИ. Механизмы регуляции экспрессии поверхностных структур дифференцированного лимфоцита. Иммунология. 1997;(3): 4–8. (Poryadin GV, Salmasi ZhM, Makarkov AI. [Surface structures expression regulatory mechanisms in differentiated lymphocyte]. Immunologiya. 1997;(3):4–8. Russian).
 12. Фримель Г, ред. Иммунологические методы. [Перевод с нем.]. М.: Медицина; 1987. 472 с. (Frimel H, editor. Immunological working methods. Moscow: Meditsina; 1987. 472 p. Russian).
 13. Chung KF. Measurement and assessment of cough and of the cough reflex. Eur Respir Rev. 2002;12(85):226–30.
 14. Клячкина ИЛ. Еще раз о муколитиках. Consilium medicum. 2008;10(3):124–8. (Klyachkina IL. [Mucolytics revisited]. Consilium medicum. 2008;10(3):124–8. Russian).
 15. Овчаренко СИ. Муколитические (муко-регуляторные) препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких. Русский медицинский журнал. 2002;10(4):153–7. (Ovcharenko SI. [Mucolytic (mucoregulatory) agents in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2002;10(4):153–7. Russian).
 16. Yasuda H, Yamaya M, Sasaki T, Inoue D, Nakayama K, Tomita N, Yoshida M, Sasaki H. Carbocysteine reduces frequency of common colds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Geriatr Soc. 2006;54(2):378–80.
 17. Синопальников АИ, Клячкина ИЛ. Место муколитических препаратов в комплексной терапии болезней органов дыхания. Российские медицинские вести. 1997;2(4): 9–18. (Sinopal'nikov AI, Klyachkina IL. [The role of mucolytic agents in the comprehensive treatment of respiratory diseases]. Rossiyskie meditsinskie vesti. 1997;2(4):9–18. Russian).
 18. Самсыгина ГА. Современные муколитические средства: вопросы выбора терапии. Фарматека. 2005;(2):7. (Samsygina GA. [Modern mucolytic agents: the problem of treatment choice]. Farmateka. 2005;(2):7. Russian).
 19. Yamaya M, Yasuda H, Yoshida M, Nishimura H, Nakayama K. Treatment and prevention of COPD exacerbation. Nihon Rinsho. 2007;65(4):734–9.
 20. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, Bai CX, Wang CZ, Wang C, Chen BY, Shi Y, Liu CT, Chen P, Li Q, Wang ZS, Huang YJ, Luo ZY, Chen FP, Yuan JZ, Yuan BT, Qian HP, Zhi RC, Zhong NS. Effect of carbocysteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2008;371(9629):2013–8.

Clinical and immunological effects of carbocysteine in chronic obstructive pulmonary disease

Shuganov E.G. • Salmasi Zh.M. • Shuganov A.E.

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the commonest diseases characterized by persistent distal airways inflammation. Thus, anti-inflammatory therapy should be the basis of COPD treatment. There is only limited evidence supporting the efficacy of mucolytics like carbocysteine in the preventing COPD exacerbations in inhaled corticosteroid-naïve patients.

Aim: To study clinical and immunological effects of carbocysteine in COPD.

Materials and methods: During first 2 months, 30 patients with stage II COPD (mean age 55.9±1.2 years old) were treated with inhaled glucocorticosteroids and beta2-adrenoceptor agonists 'as required'. Thereafter, the standard therapy was continued in 15 patients; in other 15 patients carbocysteine 1500 mg/day was added. Immune status was studied bi-monthly in all patients: to detect lymphocytes with expression of CD3, CD4, CD8, CD72-antigens and CD23, CD71, CD95 and HLA-DR activation markers, monoclonal antibodies were used. Quality of life was assessed using adapted Russian version of St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).

Results: Compared with the anti-inflammatory therapy, adding carbocysteine to standard therapy of COPD was associated with significantly better quality of life after 4 months of therapy (less negative changes of symptoms and activity scores and improvement of psycho-social function: changes of relevant SGRQ scores were -3.4 and -8.0; -1.9 and -3.8; 0.4 and -0.76, respectively). After 4 months, carbocysteine-treated patients demonstrated better improvements in shortness of breath, cough and sputum scores compared with the control group (2 and 2.2; 1.5 and 1.9; 0.8 and 1.2, respectively). In carbocysteine group, clinical symptoms improvement correlated with positive changes of immunological status. The patients demonstrated greater significant elevation of total T-lymphocytes (especially CD8+ cells), decreased B-cells and increased expression of CD95-antigen compared with the standard therapy group.

Conclusion: Carbocysteine may be recommended as an obligate part of therapy in COPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, quality of life, carbocysteine, cytotoxic lymphocytes.

Shuganov Evgeniy Grigor'evich – MD, PhD, Professor, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School¹
✉ 61/2–9 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation.
Tel.: +7 (909) 988 34 55.
E-mail: shuganov.evgeniy@yandex.ru

Salmasi Zhean Mustafaevich – MD, PhD, Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology²

Shuganov Aleksandr Evgen'evich – Fellow, Internal Diseases Department, Postgraduate Medical School¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova ul., Moscow, 117997, Russian Federation