

А.Л.Пухальский, Л.А.Шабалова, Г.В.Шмарина, Н.И.Капранов, С.Н.Кокаровцева

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИМЕСУЛИДА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

NIMESULIDE IN CYSTIC FIBROSIS TREATMENT

A.L.Pukhalsky, L.A.Shabalova, G.V.Shmarina, N.I.Kapranov, S.I.Kokarovtseva

Summary

Cystic fibrosis (CF) is a serious autosomal recessive genetic disorder, which characterized by recurrent and persistent respiratory infections. Many CF patients demonstrate strong but ineffective immune response with a marked influx of inflammatory cells into the lung.

The purpose of our study was to examine the antiinflammatory effect of nimesulide the novel selective cyclooxygenase-2 inhibitor. Fifteen CF patients (the mean age 11.9 years) were treated with basic therapy and nimesulide in the daily dose of 3 mg per kg of the body weight. Inflammatory markers in the sputum samples (neutrophil elastase activity, TNF- α and IL-8 concentrations) and in peripheral blood (sensitivity of lymphocytes to antiproliferative effect of glucocorticoids and plasma TNF- α level) have been determined. During the six-month period before the start of Nimesulide, most patients had experienced a decline in FEV₁ and FVC. Following the nimesulide treatment the lung disease progression became slower. The patients with poor lung function showed an essential elevation of neutrophil elastase activity and decrease of TNF- α in their sputa. Authors postulate that elastase activity elevation is associated with the destruction of neutrophils following the antiinflammatory treatment. Decrease in plasma concentrations of TNF- α as well as in the number of activated lymphocytes in peripheral blood is an evidence of the systemic antiinflammatory effect of nimesulide.

Резюме

Муковисцидоз (МВ) — тяжелое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением хронического бронхолегочного процесса с частыми рецидивами респираторной инфекции. У многих больных МВ с присоединившейся оппортунистической (обычно хронической синегнойной) инфекцией отмечается выраженный, но малоэффективный иммунный ответ, сопровождающийся интенсивной миграцией клеток воспаления в легкие.

Целью настоящей работы было исследование у больных МВ противовоспалительного действия нимесулида — нового селективного ингибитора циклооксигеназы-2. Исследование было проведено у 15 больных МВ (средний возраст 11,9 года). У 9 больных (группа А) отмечены тяжелое течение бронхолегочного процесса на фоне хронической синегнойной инфекции и низкие показатели функции внешнего дыхания (ФВД). У 6 больных (группа Б) заболевание протекало более благоприятно и функция легких была относительно сохранна. Помимо общепринятой базисной терапии, больные ежедневно в 2 приема получали препарат нимесулид в суточной дозе 3 мг на 1 кг массы тела. У больных до и через 3 и 6 мес после начала лечения исследовали маркеры воспаления. Исследования проводили в мокроте (содержание фактора некроза опухолей α (ФНО α), интерлейкина-8 (ИЛ-8), а также активность нейтрофильной эластазы) и периферической крови (чувствительность лимфоцитов к антипролиферативному действию глюкокортикоидов и содержание ФНО α). В течение полугодового периода, предшествовавшего назначению нимесулида, у большинства пациентов наблюдалось устойчивое снижение показателей функции внешнего дыхания (ОФВ₁ и ФЖЕЛ). Регулярный прием нимесулида больными МВ сопровождалось замедлением прогрессирования бронхолегочного процесса и стабилизацией показателей ФВД. У больных группы А терапия нимесулидом сопровождалась заметным повышением активности эластазы в мокроте, а также снижением содержания ФНО α . Авторы полагают, что наблюдаемое повышение активности эластазы является следствием деструкции нейтрофилов на фоне противовоспалительной терапии. Снижение концентрации ФНО α в плазме, а также уменьшение количества активированных лимфоцитов в периферической крови свидетельствуют о наличии системного противовоспалительного эффекта нимесулида.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко используются в медицине при лечении острых и хронических воспалительных реакций. Терапевтический эффект препаратов этой группы обусловлен торможением циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, контролирующего синтез простагландинов и тромбоксана [8]. Известны 2 изоформы ЦОГ: конститутивная (ЦОГ-1), ответственная за базовый синтез простаноидов, и индуцибельная (ЦОГ-2). Индукция последней осуществляется в ответ на стимуляцию эндотоксинами и/или провоспалительными цитокинами. Запуск синтеза ЦОГ-2 регулируется транскрипционным фактором NF- κ B, который участвует в активации генов разных провоспалительных цитокинов, в том числе генов фактора некроза опухоли α (ФНО α) и интерлейкина (ИЛ)-1 β . Недавние исследования показали, что противовоспалительное действие НПВС связано с предотвращением активации NF- κ B и, как следствие, нарушением экспрессии гена для ЦОГ-2 [9]. НПВС обладают выраженным противовоспалительным действием, однако их длительное применение повышает риск развития пептических язв желудка, нефротического синдрома, острого интерстициального нефрита [3]. Эти побочные эффекты являются следствием ингибции ЦОГ-1, ответственной за синтез протективных простагландинов [2].

В последнее время созданы селективные ингибиторы ЦОГ-2, не оказывающие побочного действия на почки и желудок. К препаратам этой группы относится нимесулид, обладающий таким же анальгезирующим и противовоспалительным эффектом, как и классические НПВС [5]. Помимо избирательного подавления ЦОГ-2, нимесулид защищает ткани от повреждающего действия свободных радикалов и протеаз [4]. Подобное фармакологическое действие особенно привлекательно при лечении хронических воспалительных состояний, при которых преобладает инфильтрация нейтрофилами. К такого рода заболеваниям относятся, в частности, формы МВ — тяжелого аутосомно-рецессивного наследственного заболевания, протекающие с инфекционно-воспалительным поражением бронхолегочной системы. Больные МВ, как правило, страдают рецидивирующими респираторными инфекциями, протекающими в форме бронхитов, бронхолитов и пневмоний. Воспалительный процесс в легких больного МВ характеризуется бурной воспалительной реакцией, сопровождающейся повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и выраженной нейтрофильной инфильтрацией.

Целью нашего исследования было изучение терапевтического и противовоспалительного эффектов нимесулида у больных МВ.

Исследование проводилось у 15 больных (средний возраст 11,9 года). Диагноз МВ ставился на основании повышения концентрации хлоридов (>60 мМ/л) при проведении потовой пробы и типичной клинической картины. Верификация диагноза проводилась путем обнаружения мутаций в обоих аллелях гена *CFTR*. Оценку таких показателей ФВД, как форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), проводили на основе

должных величин. Для исследования были отобраны больные МВ старше 5 лет, имеющие ФЖЕЛ и ОФВ₁ $>40\%$. Учитывая возможные осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, в группу не включали детей с циррозом печени, активным гепатитом, язвенной болезнью, эрозивным гастритом и эзофагитом. В соответствии с показателями ФВД больные были разбиты на 2 группы: группа А — больные со сниженной функцией легких (ФЖЕЛ и ОФВ₁ $<70\%$) и группа Б — больные с относительно сохранной функцией легких (ФЖЕЛ и ОФВ₁ $>70\%$). Помимо базисной терапии (микросферические панкреатические ферменты, муколитики, бронхолитики, антибиотики при обострении бронхолегочного процесса), больные ежедневно получали нимесулид в дозе 3 мг/кг (суточная доза делилась на 2 приема). Исследования проводили в течение 6 мес до начала приема препарата и спустя 3 и 6 мес после назначения препарата. У больных исследовали показатели ФВД, а также собирали мокроту и брали кровь из вены. В жидкой фракции мокроты исследовали активность нейтрофильной эластазы, а также содержание ФНО α и ИЛ-8. О системном эффекте нимесулида судили по изменению концентрации ФНО α в плазме, а также по количеству активированных лимфоцитов в периферической крови, для чего оценивали чувствительность клеток к антипролиферативному действию глюкокортикоидов. С этой целью лимфоциты, выделенные из периферической крови, стимулировали фитогемагглютинином и инкубировали в присутствии различных концентраций дексаметазона. Интенсивность пролиферативного ответа оценивали по включению ³H-тимидина. Результаты выражали в виде величины Δh [1,7]. Положительные значения Δh свидетельствуют о высокой степени резистентности лимфоцитов к действию глюкокортикоидов, т.е. о наличии значительного количества активированных клеток среди лимфоцитов периферической крови. Через 6 мес терапии нимесулидом проводился анкетный опрос больных МВ и их родителей об эффективности и безопасности применения препарата. Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Настоящее исследование проведено с одобрения Этической комиссии при Республиканской детской клинической больнице (Москва).

Мнения родителей об эффективности применения нимесулида распределились следующим образом: 11 считали препарат эффективным, 1 — неэффективным и 3 затруднились дать определенный ответ. В течение полугодового периода, предшествовавшего назначению нимесулида, большинство пациентов демонстрировали устойчивое снижение показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Контроль ФВД, проведенный через 6 мес после начала регулярного приема препарата, показал, что прогрессирование легочного процесса замедлилось. Это особенно заметно в группе А, где отрицательная динамика показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ сменилась на положительную. В группе Б можно было наблюдать аналогичные изменения, однако полученные различия были статистически незначимы (рис.1).

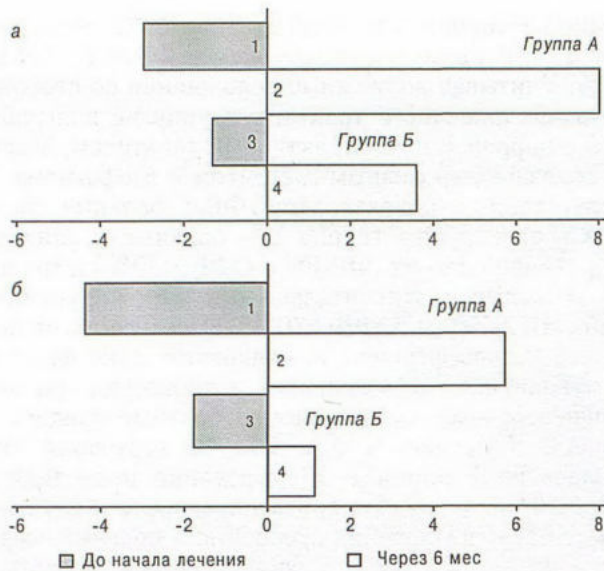


Рис.1. Показатели ФВД за 6 мес до и через 6 мес после начала приема нимесулида.

а — ОВФ₁: $p_{1,2}=0,06$; $p_{3,4}=0,28$; б — ФЖЕЛ: $p_{1,2}=0,006$; $p_{3,4}=0,42$.

Свидетельством местного противовоспалительного эффекта нимесулида является значимое снижение содержания ФНО α в мокроте больных группы А, в течение 3 мес регулярно получавших этот препарат (рис.2). В мокроте больных отмечены также заметные индивидуальные колебания содержания ИЛ-8, однако терапия нимесулида не оказывала существенного влияния на концентрацию этого цитокина.

До начала лечения активность эластазы в мокроте больных обеих групп статистически не различалась. Однако после курса нимесулида у больных группы А отмечалось характерное повышение активности нейтрофильной эластазы (рис.3). В то же время у всех

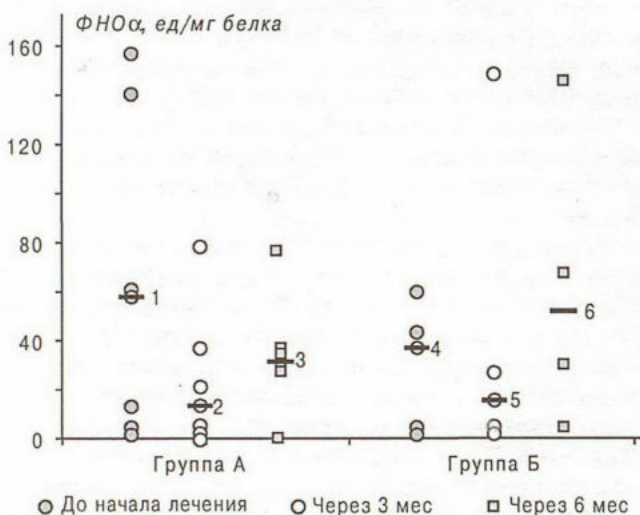


Рис.2. Концентрация ФНО α в мокроте больных МВ в процессе лечения нимесулидом.

Точки соответствуют отдельным наблюдениям. Горизонтальными линиями обозначены медианы; $p_{1,2}=0,05$.

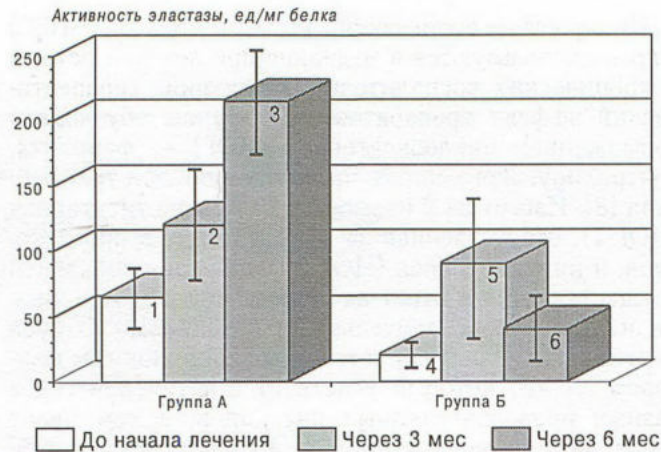


Рис.3. Активность нейтрофильной эластазы в образцах мокроты больных МВ, леченных нимесулидом ($p_{4,5}=0,06$; $p_{4,6}=0,01$; $p_{3,6}=0,002$).

больных, которые принимали нимесулид более полугода, этот показатель обнаруживал выраженную тенденцию к снижению (рис.4).

Одним из показателей системного действия нимесулида является изменение концентрации ФНО α в плазме периферической крови. Как видно из таблицы, у больных группы А прослеживается тенденция к снижению уровня этого цитокина, однако эти изменения статистически не значимы ($p=0,076$). В то же время только у 1 из 7 больных наблюдалось повышение уровня ФНО α . Возможно, в этом случае мы имеем дело с особым типом реакции иммунной системы больного на нимесулид, обусловленной подавлением продукции ПГЕ₂. В результате продукция ФНО α будет усиливаться [10]. После исключения этого больного из анализа снижение содержания ФНО α в крови больных группы Б приобретает высокую степень значимости (см. таблицу).

Еще одним важным свидетельством системного эффекта нимесулида является повышение чувствитель-



Рис.4. Результаты длительного наблюдения (более 6 мес) за изменениями активности нейтрофильной эластазы в мокроте больных МВ, получавших нимесулид.

Кривые соответствуют определенному больному.



Рис.5. Чувствительность лимфоцитов периферической крови к антипролиферативному действию дексаметазона у больных МВ. Результаты представлены в виде средних значений величины Δh . Все больные были разделены на 2 подгруппы в соответствии с величиной исходного показателя Δh ; $p_{4,6}=0,045$.

ности лимфоцитов периферической крови к антипролиферативному действию глюкокортикоидов (рис.5).

Улучшение показателей ФВД у больных группы А сопровождалось заметными изменениями лабораторных параметров, характеризующих течение воспалительного процесса *in situ*, — концентрации ФНО α и активности нейтрофильной эластазы. При этом наблюдалась, на первый взгляд, парадоксальная картина, когда на фоне снижения уровня ФНО α происходит значимое повышение протеазной активности. Следует думать, что интенсивная противовоспалительная и/или антибактериальная терапия подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, служащих факторами выживания для нейтрофильных лейкоцитов. Таким образом, повышение активности эластазы является, по нашему мнению, результатом массовой гибели нейтрофилов,

в алгинатной пленке (биофильме), являющейся продуктом жизнедеятельности синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*), колонизирующей на эпителии бронхов у всех больных группы А. Аналогичная картина наблюдалась нами и ранее. Так, антибиотикотерапия обострений бронхолегочного процесса у больных МВ с длительной персистенцией *P. aeruginosa* приводила к заметному повышению активности эластазы в мокроте на фоне выраженного клинического улучшения [1,7]. Длительное наблюдение за больными (более полугодя) показало, что повышение активности эластазы носит транзитный характер (см.рис.4), что вполне укладывается в наши представления о характере этого феномена.

Несмотря на то что все больные обследовались нами в период клинической ремиссии, когда большая часть признаков, указывающих на наличие воспалительного процесса, слабо выражены или вообще отсутствуют, нам удалось обнаружить системный противовоспалительный эффект нимесулида. Интенсивность процесса воспаления, протекающего в локальном очаге, можно оценить путем измерения чувствительности лимфоцитов периферической крови к антипролиферативному действию глюкокортикоидных гормонов [1,6,7]. Известно, что дексаметазон тормозит синтез мРНК для ИЛ-2. У лимфоцитов, активированных в очаге воспаления, мРНК для ИЛ-2 уже синтезирована и клетки, таким образом, становятся резистентными к антипролиферативному действию глюкокортикоидов. Приведенные данные показывают, что лечение нимесулидом больных МВ, лимфоциты которых резистентны к антипролиферативному действию дексаметазона ($\Delta h > 0$), приводит к значимому повышению чувствительности клеток (см.рис.4). Эти результаты указывают на позитивные изменения в очаге воспаления в легких. Следует иметь в виду, что именно этот очаг

Таблица

Изменение концентрации ФНО α (нг/мл) в плазме больных МВ в процессе лечения нимесулидом

Группа А				Группа Б			
№ больного	до лечения	через 3 мес	через 6 мес	№ больного	до лечения	через 3 мес	через 6 мес
1	1,44	0,46	0,36	8	0,96	1,23	1,21
2	1,20	0,57	0,57	9	0,49	0,67	0,29
3	2,17	0,71	1,08	10	0,87	0,80	0,64
4	1,39	0,43	0,28	11	1,27	2,91	2,78
5	0,51	1,93	1,43	12	3,36	1,85	2,17
6	0,99	0,87	0,98				
7	0,86	0,97	0,76				
<i>M</i> \pm <i>m</i>	1,22 \pm 0,53 1,34 \pm 0,46*	0,85 \pm 0,52 0,67 \pm 0,22*	0,87 \pm 0,42 0,67 \pm 0,33*	<i>M</i> \pm <i>m</i>	1,39 \pm 1,14	1,49 \pm 0,91	1,42 \pm 1,04
<i>p</i>		0,20 0,009*	0,11 0,02*	<i>p</i>		0,88	0,97

Примечание. Больные, обнаружившие повышение уровня ФНО α в ходе лечения нимесулидом, выделены серым; * — значения, полученные после исключения больного № 5 (см. текст).

является главным источником активированных лимфоцитов. Снижение концентрации ФНО α в периферической крови также отражает системный противовоспалительный эффект терапии нимесулидом.

Выводы

1. Регулярный прием нимесулида больными МВ сопровождается замедлением прогрессирования хронического бронхолегочного процесса.
2. Исследование маркеров воспаления позволяет обнаружить как системный, так и местный противовоспалительный эффект нимесулида.
3. Улучшение функции легких может сопровождаться существенным повышением активности эластазы в мокроте, однако такое повышение имеет, как правило, транзиторный характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Певницкий Л.А., Пухальский А.Л., Капранов Н.И. и др. Иммунологический мониторинг больных муковисцидозом. Значение различных лабораторных показателей. Вестн. РАМН 2000; 5: 40—46.

2. Bolten W.W. Scientific rationale for specific inhibition of COX-2. J. Rheumatol. 1998; suppl.51: 2—7.
3. Botting J. Cox-2: Selective inhibitors in clinical trials. Drug News Perspect. 1996; 9: 123—128.
4. Dallegri F., Ottonello L., Dapino P., Sacchetti C. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the neutrophil promoted inactivation of α -1-proteinase inhibitor. J. Rheumatol. 1992; 19: 419—423.
5. Famaey J.P. *In vitro* and *in vivo* pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: an overview. Inflamm. Res. 1997; 46: 437—446.
6. Pukhalsky A.L., Kalashnikova E.A., Lyashko V.N., Pevnitsky L.A. Inhibition of phytohemagglutinin-induced lymphocyte proliferation by dexamethasone: mechanisms of individual susceptibility. Int. J. Immunopharmacol. 1990; 12: 657—663.
7. Pukhalsky A.L., Kapranov N.I., Kalashnikova E.A. et al. Inflammatory markers in cystic fibrosis patients with lung *Pseudomonas aeruginosa* infection. Mediators Inflamm. 1999; 8: 159—167.
8. Rabasseda X. Nimesulide: A selective cyclooxygenase 2 inhibitor antiinflammatory drug. Drugs Today 1996; 32 (suppl.D): 1S—23S.
9. Stuhlmeier K.M., Li H., Kao J.J. Ibuprofen: New explanation for an old phenomenon. Biochem. Pharmacol. 1999; 57: 313—320.
10. Wanner G.A., Muller P., Ertel W. et al. Differential effect of cyclooxygenase metabolites on proinflammatory cytokine release by Kupfer cells after liver ischemia and reperfusion. Am. J. Surg. 1998; 175: 146—151.

Поступила 25.06.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2001

УДК [616.32-005.1]-02:[616.24-003.4-004-06:[616.36-004+616.149-008.341.1]

*М.Н.Сухов, Н.И.Капранов, Н.Ю.Каширская, А.В.Дроздов, А.В.Кобяцкий,
С.Ю.Семыкин, Т.Ю.Капустина*

КРОВОТЕЧЕНИЯ ИЗ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Отделение микрохирургии сосудов РДКБ;
Отдел медицинской генетики РАМН, Москва

BLEEDING FROM THE GASTROINTESTINAL TRACT IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS
AND PORTAL HYPERTENSION

*M.N.Sukhov, N.I.Kapranov, N.Yu.Kashirskaya, A.V.Drozhdov, A.V.Kobiatsky,
S.Yu.Semykin, T.Yu.Kapustina*

Summary

From 455 Cystic Fibrosis patients 10.2% has liver cirrhosis. In Russia we were the first to introduce surgical means of treatment for portal hypertension in CF patients with liver cirrhosis. Sclerotherapy and portal venous shunting are used if variceal haemorrhage occurs. It was shown that all of them were palliative manipulations: portocaval shunts provided good control of portal hypertension but intensified liver failure, sclerotherapy did not prevent a recurrence of bleeding. In the future liver transplantation will be introduced for Cystic Fibrosis patients in Russia.

Резюме

Из 455 активно наблюдаемых больных муковисцидозом цирроз печени диагностирован у 10,2%. Основной причиной, вызывающей необходимость активного эндоскопического или хирургического вмешательства у детей с муковисцидозом, осложненным циррозом печени и синдромом портальной гипертензии, обычно является пищеводно-желудочное кровотечение или угроза его возникновения. Авторами показано, что все используемые методы — шунтирующие операции или склерозирование — являются паллиативными.