

КОРРЕКЦИЯ ДИСФУНКЦИИ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ СТИМУЛЯТОРОМ БЫСТРОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КЛАСТЕРА МИТОХОНДРИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЙ ТЯЖЕЛОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Фисенко А. Ю., Черников А. В., Кузьменко Д. И., Санжаровская М. С., Черногорюк Г. Э.

ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия (634050, г. Томск, Московский тракт, 2), e-mail:chernogoryuk@yandex.ru

В сравнительном нерандомизированном когортном исследовании проведена оценка клинической эффективности коррекции дисфункции скелетной мускулатуры при обострении хронической обструктивной болезни легких тяжелой степени (ХОБЛ) стимулятором быстрого метаболического кластера митохондрий – лекарственным средством на основе янтарной кислоты – «Янтарь-антитокс». Предварительно было установлено, что системная дисфункция скелетной мускулатуры при ХОБЛ в виде уменьшения динамометрических показателей увеличивает степень одышки, снижает толерантность к физической нагрузке, увеличивает интегральные клинические характеристики, оценивающие тяжесть ХОБЛ – респираторный индекс и BODE-индекс. Динамика болезни в процессе лечения мониторировалась по вентиляционным показателям легких, респираторному индексу, BODE-индексу, оценивался нутритивный статус, силовые характеристики скелетной мускулатуры: мышц кистей и спины, измерялось максимальное экспираторное давление на уровне ротовой полости. Контрольные точки – 1-й и 14-й дни лечения. Включение в стандартный комплекс лечения обострений ХОБЛ 3–4 стадии препарата, содержащего янтарную кислоту (по 5 мг 3 раза в день в течении 14-ти дней) оказывает положительный клинический эффект: увеличивается толерантность к физической нагрузке, сопровождающейся ростом сатурации кислорода, возрастают динамометрические характеристики скелетных мышц, снижаются интегральные клинические характеристики, оценивающие тяжесть ХОБЛ – респираторный индекс и BODE-индекс.

Ключевые слова: обострение ХОБЛ, дисфункция скелетных мышц, янтарная кислота.

THE CORRECTION OF SKELETAL MUSCLE DYSFUNCTION BY THE STIMULATOR OF THE RAPID METABOLIC CLUSTER OF MITOCHONDRIA IN THE TREATMENT OF THE EXACERBATION OF SEVERE COPD

Fisenko A. Y., Chernikov A. V., Kuzmenko D. I., Sanzharovskaya M. S., Chernogoryuk G. E.

Siberian state medical university, Tomsk, Russia (634050, Tomsk, street Moscowski Trakt, 2), e-mail:chernogoryuk@yandex.ru

In the comparative non-randomised cohort study we evaluated the clinical efficacy of the skeletal muscle dysfunction correction in severe COPD patients with acute exacerbation of the disease by the stimulator of the rapid metabolic cluster of mitochondria (succinic acid's product, Yantar' – antotox®). Previously was described that systemic skeletal muscle dysfunction in COPD patients, measured by dynamometry, decreases the exercise tolerance and aggravates the breathlessness and integral clinical characteristics of COPD (respiratory index and BODE index). The course of disease in treated patients was evaluated using pulmonary function testing, respiratory index, BODE-index, nutritional status, dynamometry of hand and back, maximal inspiratory pressure (PIM) in mouth cavity on the first and 14-th days of the treatment of acute exacerbation. Succinic acid product addition (5mg tid) to the standard treatment of acute exacerbation of COPD III-IV GOLD stage shows positive clinical effect: increase of the exercise tolerance, oxygen saturation, dynamometric parameters and decrease of the integral clinical characteristics – respiratory and BODE index.

Key words: severe COPD, skeletal muscle dysfunction, succinic acid.

Введение

В последние годы обсуждаются экстрапульмональные проявления хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). Среди них важное значение имеют метаболические и мышечно-скелетные нарушения: дисфункция скелетных мышц, снижение массы тела, снижение

тощей массы тела. Иницируют эти процессы ряд факторов: повышенный расход белково-энергетических ресурсов, недостаточное поступление питательных веществ [7, 9, 10], персистирующая активность системного воспаления [6]. Дисфункция дыхательных мышц как системное проявление ХОБЛ, несомненно, оказывает влияние на характеристики внешнего дыхания [4]. Векторы лечения обострений ХОБЛ в настоящее время направлены на улучшение бронхиальной проходимости, купирование воспаления, антибактериальную терапию, респираторную поддержку. Поиск средств, повышающих эффективность лечения обострений ХОБЛ, может лежать в сфере воздействия на системные внелегочные проявления болезни, в частности, на восстановление функции скелетной мускулатуры. В исследовании Naimi AI (2011) показано, что изменение сократительной способности миоцитов скелетных мышц при ХОБЛ происходит вследствие митохондриальной дисфункции [8]. Вопрос коррекции нарушения дисфункции скелетных мышц у больных ХОБЛ недостаточно исследован. Известен положительный опыт применения янтарной кислоты (ЯК) у детей с выраженными наследственными снижениями функциональной активности митохондрий, сопровождающимися задержкой роста. Препарат им назначался с целью активизации выработки энергии. У детей в процессе клинического наблюдения на фоне лечения наблюдалось улучшение показателей роста, переносимости физических нагрузок, снижение утомляемости, улучшение показателей речевого функционирования, уменьшалась выраженность миопатического синдрома. Биохимическими и цитохимическими критериями эффективности терапии служили снижение уровня молочной и пировиноградной кислот в крови [2]. В основе эффекта препарата, содержащего ЯК, лежит её способность поддерживать активность реакций быстрого метаболического кластера митохондрий, функциональным ядром которого является сукцинатдегидрогеназа (СДГ) [4]. Благодаря высокой скорости преимущественного окисления ЯК через реакции кластера, достигается существенное усиление синтеза АТФ [5]. Эндогенный приток субстрата в клетке для СДГ осуществляется через глутаматоксалоацетаттрансферазный шунт [3,4], экзогенная ЯК оказывает эффект на клетку посредством сопряженного с G-белком орфан-рецептора GPR91 [7]. Таким образом, имеются теоретические предпосылки для исследования клинической эффективности препаратов – регуляторов энергетического обмена, содержащих ЯК, у больных ХОБЛ для коррекции дисфункций митохондрий скелетной мускулатуры.

Цель. Исследование связи дисфункции скелетной мускулатуры с клиническими проявлениями ХОБЛ 3–4 стадии в период обострения и оценка терапевтической эффективности включения в комплекс лечения «Янтарь-антитокс»-препарата – регулятора энергетического обмена на основе ЯК.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное открытое сравнительное нерандомизированное исследование клинической эффективности препарата «Янтарь-антитокс» у пациентов с ХОБЛ 3–4 стадии в период обострения. Основная группа состояла из 52 пациентов, у которых стандартный протокол лечения обострений ХОБЛ был дополнен лекарственным средством «Янтарь-антитокс» (регистрационный номер ЛС-002722, компания "Томская фармацевтическая фабрика") по 5 мг 3 раза в день внутрь в течение 14 дней. Группа сравнения включала 61 пациента. Обострение ХОБЛ у этих больных лечили в соответствии со стандартным протоколом. Диагностика и лечение обострений ХОБЛ проводились в соответствии с рекомендациями GOLD и Национальными рекомендациями. Для исследования соотношений силы скелетной мускулатуры с вентиляционными показателями была обследована контрольная группа из 40 практически здоровых добровольцев. Сравнимые клинические группы были исходно идентичны по возрасту и клинико-функциональным характеристикам. Мониторинг динамики болезни в процессе лечения включал оценку вентиляционных показателей легких, определение респираторного индекса (РИ) (аускультативные симптомы, объем мокроты за сутки, кашлевой анамнез, одышка), VODE-индекса (ИМТ, ОФВ₁, интенсивность одышки по шкале MRS, 6-мин. шаговый тест - 6МШТ) [1], нутритивного статуса (индекс массы тела, тощую массу тела и индекс тощей массы тела, % жировой ткани).

Силовые характеристики скелетной мускулатуры оценивались. Измерялась сила дыхательных мышц по максимальному экспираторному давлению на уровне ротовой полости с использованием прибора MicroRPM (Respiratory Pressure Meter). Одышка оценивалась по шкале Medical Research Council Dyspnoea Scale (MRS) [1]. Контрольные точки обследования – 1-й и 14-й дни лечения обострений ХОБЛ. Результаты представлены средним значением (M) и средней ошибкой показателей (m). Статистические различия оценивали непараметрическим критерием Манна – Уитни. Для выявления связи признаков применялся корреляционный анализ Спирмена. Пороговый уровень статистической значимости составил $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

При ХОБЛ корреляционный анализ показателей, полученных до начала терапии обострения, продемонстрировал связь между силовыми характеристиками скелетной мускулатуры и клиническими проявлениями болезни. В частности, скоростные показатели вентиляции легких (ОФВ₁, ФЖЕЛ/ОФВ₁) находятся в прямом соотношении с силой отдельных мышечных групп, не принимающих участие в акте дыхания (мышцы кистей, становая сила). После ингаляции бронходилататоров эта взаимозависимость сохранялась (табл.1).

Таблица 1

Взаимосвязь силы скелетной мускулатуры с вентиляционными показателями легких при ХОБЛ 3-4 стадии в период обострения (корреляции по Спирмен) (n= 113)

Анализируемые пары (Динамометрия ↔клинический показатель)	r	p
Левая кисть, кг ↔ ОФВ ₁	0,64	0,00005
Левая кисть, кг ↔ ОФВ ₁ после бронходилатации	0,41	0,002
Правая кисть, кг ↔ ОФВ ₁	0,45	0,0007
Правая кисть, кг ↔ ОФВ ₁ после бронходилатации	0,42	0,002
Становая сила, кг. ↔ ОФВ ₁	0,65	0,00003
Становая сила, кг. ↔ ОФВ ₁ после бронходилатации	0,43	0,001
Левая кисть, кг ↔ ОФВ ₁ /ФЖЕЛ после бронходилатации	0,38	0,01

В группе практически здоровых лиц взаимосвязь силы скелетной мускулатуры с вентиляционными показателями не была установлена. Таким образом, на показатели бронхиальной обструкции при ХОБЛ в определенной степени оказывает влияние функциональное состояние скелетной мускулатуры.

Ослабление силы скелетной мускулатуры увеличивает выраженность основных клинических проявлений ХОБЛ. Средней и высокой степенью корреляций характеризовалась связь динамометрических показателей скелетной мускулатуры с такими клиническими проявлениями обострений ХОБЛ, как одышка, частота дыхания, темп сердечных сокращений, сатурация крови кислородом (SaO₂), проходимая дистанция в 6МШТ, величина индекса BODE (табл. 2).

Таблица 2

Взаимосвязь силы скелетной мускулатуры с клиническими характеристиками ХОБЛ 3-4 стадии в период обострения (корреляции по Спирмен) (n= 113)

Анализируемые пары (Показатель динамометрии ↔клинический показатель)	r	p
Становая сила, кг. ↔ Одышка по шкале MRS (баллы)	-0,36	0,002
Кистевая динамометрия, кг ↔ Дистанция в 6 МШТ (м)	0,59	0,0003
Становая сила, кг. ↔ Дистанция в 6 МШТ (м)	0,65	0,00004
Становая сила, кг. ↔ ЧД в 1мин до 6 МШТ	-0,46	0,0005
Становая сила, кг. ↔ ЧД в 1мин после 6 МШТ	-0,49	0,00003
Кистевая динамометрия, кг ↔ ЧСС в 1 мин до 6 МШТ	-0,47	0,0003
Кистевая динамометрия, кг ↔ ЧСС в 1 мин после 6 МШТ	-0,56	0,00001
Становая сила, кг. ↔ ЧСС в 1 мин до 6 МШТ	-0,48	0,0003

Становая сила, кг. ↔ ЧСС в мин после 6 МШТ	-0,54	0,00003
Кистевая динамометрия, кг ↔ SaO ₂ до 6 МШТ	0,45	0,001
Кистевая динамометрия, кг ↔ SaO ₂ после 6 МШТ	0,68	0,00001
Становая сила, кг. ↔ SaO ₂ до 6 МШТ	0,67	0,00001
Становая сила, кг. ↔ SaO ₂ после 6 МШТ	0,61	0,00001
Становая сила, кг. ↔ Индекс BODE (баллы)	-0,36	0,0001

ТонOMETрические показатели, измеренные в ротовой полости в фазу выдоха, отражающие состояние дыхательной мускулатуры, демонстрировали их связь при обострении

	Стандартная терапия	Стандартная терапия	
--	---------------------	---------------------	--

ХОБЛ 3-4 ст. со скоростными вентиляционными характеристиками легких, с толерантностью к физическим нагрузкам (табл.3).

Таблица 3

Взаимосвязь силы дыхательной мускулатуры (тонOMETрические показатели в фазу выдоха) с клиническими характеристиками ХОБЛ 3-4 стадии в период обострения (корреляции по Спирмен) (n= 113)

Анализируемые пары		r	p
Максимальное усилие выдоха, Па	↔ ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,33	0,01
	↔ ОФВ ₁	0,56	0,00001
	↔ SaO ₂ до 6 МШТ	0,52	0,0005
	↔ Дистанция, в 6 МШТ	0,44	0,001

Известно, что патофизиологическим механизмом, определяющим связь между клинической и спирометрической составляющими ХОБЛ, является «воздушная ловушка». «Воздушная ловушка» нарушает механику движения грудной клетки, ограничивает возможность произвольно изменять объем грудной клетки, что повышает нагрузку на дыхательные мышцы и увеличивает их потребность в кислороде. Отсюда очевидно, что одной из основных задач пульмонологической реабилитации при этом заболевании следует считать повышение переносимости пациентами физической нагрузки [1]. Сравнительный анализ динамики клинических проявлений обострения ХОБЛ при включении в лечебный комплекс «Янтарь-антитокс» показал его эффективность (табл.4).

Таблица 4

Клинико-функциональные показатели пациентов до и после терапии обострения ХОБЛ 3–4-й стадии в зависимости от включения в лечебный комплекс препарата «Янтарь-антитокс»

Показатель	(n= 61)		+ «Янтарь-антитокс» (n= 52)		p 2-4
	До лече- ния*	После ле- чения	До лече- ния*	После ле- чения	
	1	2	3	4	
ЖЕЛ (% к должным)	59,1±1,9	58,2±2,6	56,8±2,3	61,0±2,4	>0,05
ОФВ ₁ (% к должным)	29,2±1,3	30,3±1,6	32,3±1,7	33,3±1,8	>0,05
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	44,4±1,2	44,2±1,2	45,5±1,4	45±1,6	>0,05
Вес (кг)	74±2	74±2	73±3	74±3	>0,05
Индекс массы тела	25±1	25±1	25±1	25±1	>0,05
Дистанция, проходимая в 6- МШТ (м)	333±10	360±9	314±11	407±11	0,0005
	p=0,00004		p=0,00004		
ЧСС в 1 мин в покое	83±2	83±2	88±2	79±2	>0,05
ЧСС в 1 мин после 6-МШТ	97±2	97±2	99±2	85±2	0,0002
			p=0,001		
ЧДД в 1 мин в покое	20±1	20±1	20±1	17±1	0,0013
			p=0,001		
ЧДД в 1 мин после 6-МШТ	26±1	24±1	26±1	21±1	0,0003
			p=0,001		
SpO ₂ до нагрузки (%)	95±0,4	96±1	96±0,4	98±1	0,0001
			p=0,00001		
SpO ₂ после 6-МШТ (%)	94±1	95±1	94±1	98±1	0,0001
			p=0,00004		
Силовой показатель правой кисти (%)	52±2	53±2	51±2	63±2	0,001
			p=0,0006		
Динамометрия правой кисти (кг)	37±1	38±1	36±1	45±1,5	0,0001
			p=0,001		
Силовой показатель левой кисти (%)	49±2	50±1	49±2	61±2	0,0006
			p=0,00006		
Динамометрия левой кисти (кг)	35±1	36±1	34±1	44±1,2	0,0001
			p=0,000001		
Одышка по шкале MMRC (баллы)	3±0,1	2±0,1	3±0,1	1,5±0,1	>0,05
Респираторный индекс	2±0,1	1,5±0,1	2±0,1	1±0,1	0,01

(баллы)	p=0,0001		p=0,0004		
BODE-индекс (баллы)	6±0,2	4±0,2	5±0,2	3±0,2	0,003
	p=0,0001		p=0,0001		

Примечание: * – $p_{1-3} > 0,05$.

При лечении препаратом увеличивались толерантность к физической нагрузке, насыщаемость крови кислородом (SpO_2) как до физической нагрузки, так и после выполнения 6-мин шагового теста. Сравнительный анализ величины таких интегральных показателей течения болезни, как респираторный индекс (аускультативные симптомы, объем мокроты за сутки, кашлевой анамнез, одышка), BODE-индекс (ИМТ, $ОФВ_1$, интенсивность одышки по шкале MRS, 6-мин.шаговый тест) показал эффективность терапии с применением ЯК. Если исходные значения этих показателей в сравниваемых группах были одинаковы, то после лечения более значимое снижение было достигнуто у пациентов, получавших внутрь препарат «Янтарь-антитокс» в течение двух недель.

Выводы

1. При ХОБЛ 3–4 стадий скоростные показатели вентиляции легких находятся в прямой зависимости от силовых характеристик скелетной мускулатуры. У здорового человека такая взаимосвязь отсутствует.

2. Основной диагностический критерий ХОБЛ – $ОФВ_1$ зависит не только от степени бронхиальной обструкции, но и от функционального состояния скелетной мускулатуры.

3. Системная дисфункция скелетной мускулатуры в виде уменьшения динамометрических показателей увеличивает степень одышки, снижает толерантность к физической нагрузке, увеличивает интегральные клинические характеристики ХОБЛ – респираторный индекс и BODE-индекс.

4. Включение в комплекс лечения обострений ХОБЛ 3–4 стадии «Янтарь-антитокс» (5 мг 3 раза в день внутрь в течение 14 дней) оказывает положительный клинический эффект: увеличивается толерантность к физической нагрузке, сопровождающаяся ростом сатурации кислорода, возрастают динамометрические характеристики скелетных мышц, снижаются интегральные клинические характеристики ХОБЛ – респираторный индекс и BODE-индекс.

Список литературы

1. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание // Пульмонология. – 2007. – № 2. – С. 104–116.

2. Василев С.Ц. Эффективность применения янтарной кислоты в комплексном лечении детей с митохондриальными энцефалопатиями и с другими заболеваниями с митохондриальной дисфункцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 29 с.
3. Кондрашова М. Н. Взаимодействие процессов переаминирования и окисления карбоновых кислот при разных функциональных состояниях ткани. // Биохимия. – 1991. – Т.56., вып. 3. – С. 388-404.
4. Перцева Т. А. Мышечная дисфункция при ХОБЛ: переоценка проблемы, новые возможности терапии // Здоровье Украины. – 2008. – № 3. – С. 17.
5. Смирнова Н. Б., Хазанов В. А. Регуляторы энергетического обмена. Клинико-фармакологические аспекты. – Томск, 2004. – С. 109-113.
6. Franssen F. M., Broekhuizen R., Janssen P. P., Wouters E. F., Schols A. M. Limb muscle dysfunction in COPD: effects of muscle wasting and exercise training // Med. Sci. Sports. Exerc. – 2005. – Vol. 37, N 1. – P. 2-9.
7. He W., Miao F. J., Lin D. C., Schwandner R. T., Wang Z., Gao J., Chen J. L., Tian H., Ling L. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors // Nature. – 2004. – Vol. 429, N 429 (6988). – P. 188–193.
8. Naimi A. I., Bourbeau J., Baril J., Perrault H., Wright-Paradis C., Rossi A., Taivassalo T., Sheel A. W., Rabl R., Dela F., Boushel R. Altered mitochondrial regulation in quadriceps muscles of patients with COPD // Clinical Physiology and Functional Imaging. – 2011. – Vol. 31, N 2. – P.124-131.
9. Schols A. M, Wouters E. F., Creutzberg E. C. Systemic effects in COPD // Chest. – 2002. – Vol. 121, N 5. – P. 127S-130S.
10. Westerterp K. R, Plasqui, G., Kester P. Seasonal variation in sleeping metabolic rate, thyroid activity, and leptin. //Am. J. Physiol. Endocrinol. and Metabolism. – 2003. – Vol. 285, N 2. – P. E338-E343.

Рецензенты:

Волкова Л. И., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, г. Томск.

Белобородова Э. И., доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации специалистов ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, г. Томск.