

СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ НА РЕЗИСТЕНТНУ ДО ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ТА ЙОГО ЗМІНИ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ТІОТРОПІУМА БРОМІДУ

Л. О. ЯШИНА, І. Ф. ІЛЬІНСЬКА, Ю. О. МАТВИЄНКО,
В. І. ІГНАТЬЄВА, І. В. ДЖАВАД, С. М. МОСКАЛЕНКО

ДУ "Національний інститут фізіотерії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського Академії медичних наук України", м. Київ

Бронхіальна астма (БА) відноситься до одного з найпоширеніших захворювань, яке призводить до суттєвого порушення якості життя, інвалідизації та значних економічних витрат [4, 6]. Захворюваність на БА серед дорослого населення у всьому світі сягає 5–7%, а серед дітей — 15% [3]. Найбільшу поширеність вона має у країнах із "західним" стилем життя і розвинутою економікою, найменшу — в Росії, Китаї та країнах, що розвиваються. В Україні на БА страждають 0,3–1,5% населення. Особливу проблему складає резистентна до терапії БА, на яку припадає біля 5–10% усіх випадків захворювання [5]. Характерними ознаками важкої, резистентної до терапії БА вважається відсутність можливості контролю за допомогою традиційних терапевтичних заходів, низька легенева функція з тенденцією до її погіршення попри отримане лікування, важкі клінічні прояви, гормонозалежність або гормонорезистентність [5, 6]. "Тяжка" БА характеризується постійністю або регулярністю денних і нічних симптомів, обмеженням життєвого стилю й суттєвим погіршенням якості життя хворого, збільшенням частоти використання β_2 -агоністів короткої дії (більше 4–8 та більше інгаляцій протягом доби), курсів прийому преднізолону, метилпреднізолону (більше 2–3 разів на рік), а також частими зверненнями до швидкої допомоги [5].

Для лікування тяжкої, резистентної до терапії БА нині рекомендується декілька альтернативних режимів: високі дози інгаляційних кортикостероїдів, комбінована терапія середніми дозами інгаляційних кортикостероїдів у поєднанні з пролонгованими β_2 -агоністами, антагоністами лейкотриєнових рецепторів і пролонгованими теофілінами [8]. Проте дані літературних джерел щодо ефективності цих режимів досить суперечливі.

Останніми роками зросла кількість робіт відносно діагностики, моніторингу та лікування БА з використанням аналізу індукованого харкотиння [2, 12]. Було доведено, що ці дослідження дозволяють отримувати дані, подібні даним бронхоальвеолярного змиву (БАЗ) і навіть бронхіальної біопсії, і нині цей аналіз розцінюється як атравматичний спосіб, що дозволяє

визначати ступінь та характер запалення дихальних шляхів у хворих на БА та з'ясувати терапевтичний ефект і механізми дії тих чи тих медикаментозних засобів: стероїдів (преднізолону [14], будесоніду [10], флюказону [13], флунізоліду [10]), бронходилататорів — β_2 -агоністів тривалої дії (салметеролу [13]), антибіотиків (кларітроміцину [15] та анти-імуноглобулін Е антитіл (омалізумабу [9]).

Метою проведеної роботи було визначення стану місцевого імунітету у хворих на резистентну до терапії БА та його зміни при застосуванні в схемі їх лікування капсул для інгаляцій, які містять порошок тіотропіум бромід (Спірива, виробництва "Берінгер Інгельхайм Фарма КГ").

Матеріали та методи дослідження

Дослідження місцевого імунітету дихальних шляхів проведено у 30 хворих на важку, резистентну до терапії БА, контрольна група складалася з 20 здорових донорів крові. Стан місцевого імунітету бронхів оцінювали в індукованому харкотинні за вмістом в ньому лейкоцитів — еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів та альвеолярних макрофагів [12], а також за функціональною активністю головних ефекторних клітин запального процесу в дихальних шляхах — нейтрофілів та еозинофілів [3].

Імунологічне обстеження у хворих на резистентну до терапії БА проводилося тричі:

— до виведення хворих на стандартне лікування інгаляціями флютиказона пропіонату (фліксотид), виробництва "GlaxoSmithKline", Великобританія, який призначався хворим протягом 2 тижнів по 250 мкг двічі на день;

— по його завершенні;

— через 2 місяці після призначення однієї з двох схем лікування.

В залежності від обраних терапевтичних схем всі пацієнти були розподілені на 2 групи: до першої (групи порівняння) були включені ті хворі, які після двотижневої терапії фліксотида отримували лише інгаляції серетиду виробництва фірми "GlaxoSmithKline", Великобританія, кожна доза якого містить 250 мкг флютиказону пропіонату та 25 мкг салметеролу) — по 1 інгаляції 2 рази на добу. До другої групи були віднесені ті пацієнти, яким після двотижневої терапії фліксотида, крім інгаляцій серетиду додатково призначали

тіотропіума бромід по 18 мкг для інгаляцій у комплекті з пристроєм Хенді Хейлер, по 1 капсулі на добу.

Результати та їх обговорення

Як показали отримані дані, клітинний склад індукованого харкотиння більшості пацієнтів характеризувався підвищеним вмістом нейтрофілів (Нф) та еозинофілів (Еф) (нормальні показники за даними літератури — до 2% Еф та до 15% — Нф), зменшенням кількості альвеолярних макрофагів (Амф) та лімфоцитів (табл. 1), що свідчить про наявність у хворих на БА активного еозинофільного та нейтрофільного запалення в дихальних шляхах. Це підтверджується підвищенням функціональної активності гранулоцитів індукованого харкотиння, а саме зростанням їх поглинальної здатності та рівнів кисеньзалежного метаболізму, високими коефіцієнтами бактеріального навантаження та зменшенням функціонального резерву цих клітин (табл. 2).

Після проведення усім хворим 2-тижневої терапії інгаляціями фліксотиду, у пацієнтів спостерігалось лише незначне покращення функціональної активності нейтрофілів індукованого харкотиння, яке проявлялось зменшенням їх бактеріального навантаження та рівнів кисеньзалежного метаболізму (табл. 2). Проте вивчення частоти, характеру та інтенсивності змін індивідуальних показників місцевого захисту після отриманого лікування показало їх різну спрямованість у різних пацієнтів. Так, зменшення вмісту Еф в індукованому харкотинні мали місце у кожного третього хворого на резистентну до терапії БА, а скорочення вмісту Нф — практично у кожного другого пацієнта. В 90% випадків також відбувалося зменшення бактеріального навантаження нейтрофілів, а в 40% випадків — еозинофілів, проте інтенсивність цих змін була незначною і складала в середньому ($0,14 \pm 0,03$). Це свідчить про відсутність адекватної терапії у переважної більшості обстежених.

Таблиця 1. Вміст клітин в індукованому харкотинні хворих на резистенту до терапії БА до та після 2-тижневого лікування фліксотідом ($M \pm m$)

Групи обстежених	Вміст клітин (%)			
	еозинофілів	нейтрофілів	лімфоцитів	альвеолярних макрофагів
Здорові особи (n = 20)	$3,0 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,5$	$12,4 \pm 1,5$	$85,8 \pm 3,0$
Хворі на БА (n = 30):				
до лікування фліксоїдом	$30,9 \pm 4,4$	$35,9 \pm 4,6$	$10,4 \pm 1,6$	$22,6 \pm 5,9$
після 2-тижневого лікування фліксотідом	$32,0 \pm 4,8$	$34,8 \pm 4,1$	$10,5 \pm 1,6$	$21,3 \pm 6,0$

Таблиця 2. Функціональний стан гранулоцитів індукованого харкотиння у хворих на резистенту до терапії БА до та після 2-тижневого лікування фліксотідом ($M \pm m$)

Показники	Хворі на БА (n = 30)	
	до лікування фліксотідом	після 2-тижневого лікування фліксотідом
НЕЙТРОФІЛИ		
Процент фагоцитозу (%)	$55,3 \pm 4,3$	$51,2 \pm 4,3$
Коефіцієнт бактеріального навантаження (у.о.)	$0,72 \pm 0,02$	$0,63 \pm 0,02^*$
Коефіцієнт функціонального резерву (у.о.)	$0,49 \pm 0,03$	$0,57 \pm 0,03$
НСТ-тест (%)	$63,4 \pm 4,3$	$51,0 \pm 4,4^*$
ЦХП (у.о.)	$1,11 \pm 0,10$	$0,84 \pm 0,08^*$
ЕОЗИНОФІЛИ		
Процент фагоцитозу (%)	$42,7 \pm 3,6$	$44,2 \pm 4,33$
Коефіцієнт бактеріального навантаження (у.о.)	$0,66 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,02$
Коефіцієнт функціонального резерву (у.о.)	$0,50 \pm 0,03$	$0,57 \pm 0,03$
НСТ-тест (%)	$49,1 \pm 3,5$	$45,9 \pm 4,0$
ЦХП (у.о.)	$0,87 \pm 0,09$	$0,76 \pm 0,08$

Примітка. * — $p < 0,05$ вірогідно в порівнянні з показником до рандомізації.

В той же час майже у 45% хворих на резистентну до терапії БА мали місце і негативні зрушення клітинного вмісту індукованого харкотиння та показників функціональної активності еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів. Без сумніву, ці пацієнти до переходу на лікування фліксотідом застосовували більш ефективні терапевтичні схеми, і їх скасування призвело до певного погіршення у них стану місцевого імунітету та посилення ознак запального процесу в дихальних шляхах.

Отже, після переведення пацієнтів на стандартне лікування із застосуванням Фліксотиду майже в усіх хворих на резистентну до терапії БА залишалися характерні для активного запального процесу зміни показ-

ників місцевого захисту: так мали місце значні зрушення клітинного складу індукованого харкотиння, який перерозподілявся на користь гранулоцитарних лейкоцитів — нейтрофілів та еозинофілів, а функціональна активність головних ефektorних клітин нейтрофільного та еозинофільного запалення характеризувалася виснаженням їх функціонального резерву, високим бактеріальним навантаженням та зростанням рівнів кисеньозалежного метаболізму.

Дослідження індукованого харкотиння хворих на резистентну до терапії БА, проведене після двохмісячного їх лікування за двома різними терапевтичними схемами, дозволило визначити вплив останніх на показники місцевого імунітету і таким чином про-

Таблиця 3. Клітинний склад індукованого харкотиння у хворих на резистентну до терапії БА в динаміці їх лікування із ізольованим застосуванням Серетиду та призначенням комбінації Серетиду та Спіриви ($M \pm m$)

Показники	Групи обстежених			
	Здорові особи (n = 20)	До початку лікування (n = 30)	По завершенні лікування	
			Здорові особи (n = 20)	До початку лікування (n = 30)
Вміст еозинофілів (%)	3,0 ± 0,8	28,2 ± 3,4*	19,5 ± 5,6*	15,1 ± 5,2**
Вміст нейтрофілів (%)	1,8 ± 0,5	36,6 ± 3,4*	27,3 ± 5,4*	19,5 ± 3,9**
Вміст лімфоцитів (%)	12,4 ± 1,5	12,9 ± 1,7*	19,5 ± 4,1	19,3 ± 3,5**
Вміст макрофагів (%)	85,8 ± 3,0	21,5 ± 4,5*	33,8 ± 6,0*	45,1 ± 5,7**

Примітки: * — $p < 0,05$ вірогідна різниця в порівнянні з показником здорових осіб; ** — $p < 0,05$ вірогідна різниця в порівнянні з показником до початку лікування.

Таблиця 4. Функціональний стан нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів індукованого харкотиння у хворих на резистентну до терапії БА в динаміці їх лікування із ізольованим застосуванням Серетиду та призначенням комбінації Серетиду та Спіриви ($M \pm m$)

Показники	Групи обстежених		
	До початку лікування (n = 30)	По завершенні лікування	
		1 група (n = 15)	2 група (n = 15)
НЕЙТРОФІЛИ			
Процент фагоцитозу (%)	48,1 ± 3,6	38,8 ± 6,5	41,3 ± 5,7
Коефіцієнт бактеріального навантаження (у.о.)	0,65 ± 0,02	0,71 ± 0,05	0,68 ± 0,03
Коефіцієнт функціонального резерву (у.о.)	0,52 ± 0,03	0,55 ± 0,06	0,60 ± 0,05
НСТ-тест (%)	56,2 ± 3,6	53,6 ± 3,6	44,4 ± 1,0* ^v
ЦХП (у.о.)	0,93 ± 0,07	0,93 ± 0,09	0,72 ± 0,09
ЕОЗИНОФІЛИ			
Процент фагоцитозу (%)	41,0 ± 3,1	28,1 ± 3,5 ^Ě	28,9 ± 0,8 *
Коефіцієнт бактеріального навантаження (у.о.)	0,66 ± 0,02	0,71 ± 0,02	0,70 ± 0,04
Коефіцієнт функціонального резерву (у.о.)	0,53 ± 0,03	0,54 ± 0,06	0,73 ± 0,05* ^v
НСТ-тест (%)	46,6 ± 3,0	38,5 ± 6,2	33,0 ± 2,5 *
ЦХП (у.о.)	0,76 ± 0,06	0,66 ± 0,13	0,54 ± 0,04

Примітки: * — $p < 0,05$ вірогідна різниця в порівнянні з показником до початку лікування; ^Ě — $p < 0,05$ вірогідна різниця в порівнянні з показником I групи.

вести порівняльну оцінку імунологічної ефективності обраних схем. Так, у пацієнтів I групи, які отримували серетід, не відбулося будь-яких вірогідних змін клітинного складу харкотиння (табл. 1) і функціонального стану нейтрофілів (табл. 3), а зрушення функціональної активності еозинофілів були негативними і полягали лише у пригніченні їх поглинальної здатності (табл. 2).

У пацієнтів II групи, які крім серетиду отримували тіотропіума бромід, вміст гранулоцитів в індукованому харкотинні зменшився майже вдвічі та вдвічі зростає кількість альвеолярних макрофагів (табл. 1). Зниження активності кисеньзалежного метаболізму як Нф, так і Еф свідчила про стихання запального процесу в дихальних шляхах (табл. 2–3). В цій групі також мало місце вірогідне підвищення функціонального резерву еозинофілів.

Робота виконувалась за рахунок коштів державного бюджету.

Висновки

1. У хворих на резистентну до терапії БА мають місце характерні для активного запального процесу зміни показників місцевого захисту бронхіальних шляхів, а саме: перерозподіл клітинного складу індукованого харкотиння на користь гранулоцитарних лейкоцитів — нейтрофілів та еозинофілів, виснаження функціонального резерву, високе бактеріальне навантаження та зростання рівнів кисеньзалежного метаболізму цих клітин.

2. Двохмісячне лікування з призначенням серетиду хворим на резистентну до терапії БА не призводить до покращення показників місцевого захисту бронхів, а застосування серетиду в комбінації з тіотропіума бромідом сприяє суттєвому поліпшенню клітинного складу індукованого харкотиння, зниженню рівнів кисеньзалежного метаболізму гранулоцитів та зростанню функціонального резерву еозинофілів.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глейзер, О. М. Клінічне значення реакцій еозинофілів крові у дітей, які перенесли бронхообструктивний синдром на фоні ГРАІ, в зоні екологічного неблагополуччя: / О. М. Глейзер // Автореф. канд. дис. мед. наук: Київ. — 1993. — 22 с.
2. Гринштейн, Ю. И. Клиническое значение цитологической характеристики воспаления бронхов при обструктивных болезнях легких / Ю. И. Гринштейн, В. А. Шестовицкий, А. В. Кулигина-Максимова // Тер. Архив. — 2004. — Т. 76, № 3. — С. 36–39.
3. Ласица, О. Л. Бронхиальная астма в практике семейного врача. / О. Л. Ласица, Т. С. Ласица // ЗАТ Атлант UMS, Киев, 2001. — 263 с.
4. Москаленко, В. М. Стан і перспективи алергологічної служби в Україні / В. М. Москаленко, Л. О. Яшина // Астма та алергія. — 2002. — № 1. — С. 5–7.
5. Основи функціональної діагностики внутрішніх хвороб / За ред. І. І. Сахарчука. — К.: Здоров'я, 2000. — 336 с.
6. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хвороб пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2001 та 2002 рр. / АМН України, Центр медичної статистики України, Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України. — Київ, 2003. — 47 с.
7. Фещенко, Ю. И. Основные принципы лечения бронхиальной астмы / Ю. И. Фещенко // Укр. пульм. журн. — 2000. — № 2 (додаток). — С. 22–25.
8. Фещенко, Ю. И. Ингаляционные стероиды в современной концепции противовоспалительной терапии бронхиальной астмы / Ю. И. Фещенко // Астма та алергія. — 2002. — № 2. — С. 65–68.
9. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma / R. Djukanovic [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — V. 170, № 6. — P. 583–593.
10. Induced sputum in children with newly diagnosed mild asthma: the effect of 6 months of treatment with budesonide or disodium cromoglycate / P. Ryttila [et al.] // Allergy. — 2004. — V. 59, № 8. — P. 839–844.
11. In vitro effects of flunisolide on MMP-9, TIMP-1, fibronectin, TGF-beta1 release and apoptosis in sputum cells freshly isolated from mild to moderate asthmatics / M. Profita [et al.] // Allergy. — 2004. — V. 59, № 9. — P. 927–932.
12. Kim, C. K. Sputum tests in the diagnosis and monitoring of asthma / C. K. Kim, J. B. Hagan // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2004. — V. 93, № 2. — P. 112–122.
13. One week treatment with salmeterol does not prevent early and late asthmatic responses and sputum eosinophilia induced by allergen challenge in asthmatics / F. L. Dente. [et al.] // Pulm. Pharmacol. Ther. — 2004. — V. 17, № 3. — P. 147–153.
14. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids / A. Brinke [et al.] // Am J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — V. 170, № 6. — P. 601–605.
15. The effect of clarithromycin on inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease: preliminary data / I. Basyigit [et al.] // Ann. Pharmacother. — 2004. — V. 38, № 9. — P. 1400–1405.

СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ К ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ЕГО ИЗМЕНЕНИЕ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТИОТРОПИУМА БРОМИДА

Л. А. Яшина, И. Ф. Ильинская, Ю. А. Матвиенко, В. И. Игнатьева, И.В. Джавад, С. М. Москаленко

Резюме

Изучено состояние местного иммунитета бронхов у 30 больных резистентной к терапии бронхиальной астмой в динамике лечения с использованием тиотропиума бромидом. Определяли клеточный состав индуцированной мокроты и функциональную активность главных эффекторных клеток воспаления дыхательных путей — нейтрофилов и эозинофилов. Показано повышение содержания нейтрофилов и эозинофилов в индуцированной мокроте больных, повышение их метаболической активности, возрастание бактериальной нагрузки и уменьшение функционального резерва. Продемонстрировано, что двухмесячное лечение с назначением серетиды больным резистентной к терапии БА не приводит к улучшению показателей местной защиты бронхов, а применение серетиды в комбинации тиотропиума бромидом способствует существенному улучшению клеточного состава индуцированной мокроты, снижению уровней кислородзависимого метаболизма гранулоцитов и увеличению функционального резерва эозинофилов.

THE AIRWAY'S LOCAL IMMUNITY STATUS IN PATIENTS WITH RESISTANT TO THERAPY BRONCHIAL ASTHMA IN DYNAMICS OF TREATMENT WITH TIOTROPIUMA BROMIDI

L. A. Yashyna, I. F. Ilyinskaya, Yu. A. Matvienko, V. I. Ignatieva, I.V. Dgavad. C. M. Moskalenko

Summary

The airway's local immunity status of 45 patients with resistant to therapy bronchial asthma in dynamics of treatment with Tiotropiuma bromidi powder usage was studied. A cell-like structure of an induced sputum and functional activity of the main effector's inflammation cells of respiratory tract — neutrophilocytes and eosinocytes were detected. The increase of the contents of neutrophilocytes and eosinocytes in an induced sputum in BA patients, the increase of their metabolic activity, ascending of bacterial loading and reduction of an overlay were demonstrated. It was found, that the bi-monthly treatment with assigning of Seretid to patients with resistant to therapy bronchial asthma didn't result an improvement of bronchial local protection indexes, but the application of Seretid and Tiotropiuma bromidi promotes substantial improvement of a cell-like structure of an induced sputum, decrease of oxigendependent metabolism levels of granulocytes and increase of an eosinocytes overlay.