

УДК 616.248-085.036.8:612.017.1

Ю.І. Фещенко, Л.О. Яшина, Ю.О. Матвієнко, Н.В. Крамарська, С.Г. Іщук
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського АМН України», м. Київ

Імунологічна ефективність застосування аторвастатину в комплексному лікуванні хворих на тяжку персистуючу бронхіальну астму

Ключові слова: бронхіальна астма, протизапальна терапія, аторвастатин.

Бронхіальна астма (БА) — актуальна проблема глобального значення, яка стосується близько 300 млн людей у світі. Це захворювання вражає населення всіх вікових категорій (за даними епідеміологічних досліджень — до 15% населення світу страждають на БА) і при неефективному контролі призводить до значного погіршення якості життя пацієнтів, інвалідизації, а в частині випадків — до смерті хворих [2].

Тяжка астма, яка погано піддається лікуванню і при якій дуже важко досягти контрольованого перебігу, сягає 10–15% від усіх випадків захворювання. Бронхіальна астма з тяжким перебігом має найтяжчі медичні, соціальні та економічні наслідки [5, 6].

Ознаками тяжкої персистуючої БА є постійна наявність денних симптомів, часті нічні симптоми, часті загострення, обмеження фізичної активності. Функціональні параметри — об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) або пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШ_{вид}) — складають менше 60% від належних показників, добові коливання ПОШ_{вид} або ОФВ₁ перевищують 30%, відсутня повна зворотність бронхообструкції, тобто вона стає фіксованою в різному ступені, при довготривалому спостереженні має місце прискорене падіння ОФВ₁. Така астма не піддається терапії в належній мірі, супроводжується збільшенням частоти використання β_2 -агоністів короткої дії (іноді понад 8 інгаляцій протягом доби), зниженням відповіді на бронходилататори, збільшенням курсів прийому системних кортикостероїдів (СКС) більше 2–3 разів на рік, а також частими зверненнями до швидкої допомоги, що суттєво обмежує стиль й погіршує якість життя хворих [12, 22, 27, 28].

У значної кількості хворих відмічається резистентність до терапії високими дозами інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) (>2000 мкг беклометазону; 1600 мкг будесоніду, 1000 мкг флутиказону на добу) у поєднанні (або без) із пролонгованими β_2 -агоністами або теофіліном [13, 24].

Тяжкий перебіг БА характеризується особливим комплексом морфологічних та патофізіологічних змін. Так, у слизовій оболонці бронхів і бронхіальній рідині

хворих на тяжку БА підвищується кількість активованих цитокінів, таких як інтерлейкін-5 (ІЛ-5) та ІЛ-11, хемокінів (еотаксин), гранулоцито-макрофагального колонієстимулюючого фактора (GM-CSF) і запальних клітин (Т-лімфоцити, еозинофіли, нейтрофіли) по мірі ускладнення астми. У хворих на тяжку БА, що отримують планову терапію СКС, які можуть стимулювати нейтрофільне запалення, у бронхоальвеолярній рідині, ендо- і трансбронхіальних біоптатах слизової оболонки визначається нейтрофіліоз. Збільшується також кількість тучних клітин і клітин, які продукують фіброгенні цитокіни (TGFB) [10, 11, 20]. Динаміка маркерів алергічного запалення (вмісту NO у повітрі, що видихається; еозин-катіонного протеїну у сироватці) також корелює з тяжкістю БА.

Останніми роками зросла кількість робіт із діагностики, моніторингу та лікування БА з використанням аналізу індукованого харкотиння. Було доведено, що цей аналіз дозволяє отримувати дані, подібні даним дослідження бронхоальвеолярного змиву і навіть бронхіальної біопсії, і нині цей метод розцінюється як атравматичний, що дозволяє визначати ступінь та характер запалення дихальних шляхів і може постачати корисну інформацію для діагностики та контролю захворювань [9, 14, 18].

В індукованому харкотинні хворих на тяжку БА, яка погано піддається контролю, визначається підвищений вміст еозин-катіонного протеїну, нейтрофілів, еозинофілів, IgE, ІЛ-8. Також спостерігається суттєве зростання вмісту ІЛ-9, що корелює з кількістю макрофагів та рівнями ІЛ-8. Дослідження рівнів оксиду азоту, лейкотрієнів B₄, C₄ та простагландинів, вмісту імунореактивних клітин із підвищеною експресією ІЛ-4 та ІЛ-5 також виявило їх суттєве зростання в індукованому харкотинні при БА [17, 23, 26].

Дані про динаміку клітинного складу, вміст еозинофілів та прозапальних цитокінів в індукованому харкотинні з успіхом використовуються багатьма дослідниками для з'ясування терапевтичного ефекту та механізмів дії при БА тих чи інших медикаментозних засобів, насамперед стероїдів — пероральних, інгаляційних та

ін'єкційних, а також бронходилататорів — β_2 -агоністів тривалої дії та анти-IgE антитіл.

Для лікування тяжкої БА рекомендується декілька альтернативних режимів: високі дози ІКС, комбінована терапія середніми-високими дозами ІКС у поєднанні з пролонгованими β_2 -агоністами, антагоністами лейкотрієнових рецепторів і пролонгованими теофілінами. Комбіновані препарати, до складу яких входять ІГК та β_2 -агоністи тривалої дії, рекомендуються у схемах лікування тяжкої персистуючої БА національними та міжнародними угодами. Ці препарати при адекватному застосуванні дозволяють досягти контролю захворювання у багатьох хворих. Проте існує категорія пацієнтів, у яких, незважаючи на потужну протизапальну терапію, зберігаються виразні клінічні, функціональні, лабораторні ознаки астми [3, 4].

Саме тому актуальним завданням є розробка нових препаратів, пошук нових схем лікування, спроба застосування засобів, що використовуються при інших захворюваннях, які б могли іншими, ніж глюкокортикостероїди, шляхами зменшувати запалення в дихальних шляхах, а також спричиняти додатковий ефект при БА.

Дослідження останніх років довели, що статини — препарати, які застосовуються для зменшення вмісту холестерину, також мають протизапальні властивості. Статини є інгібіторами ферменту гідроксиметилглутарил-коензим-А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази), який регулює швидкість утворення мевалонної кислоти з ацетилкоензиму А (перший етап ендогенного синтезу холестерину) [16]. Багатоцентрові рандомізовані клінічні випробування показали високу ефективність статинів не тільки в якості гіполіпідемічних засобів, але й засобів, що знижують смертність і попереджують розвиток ускладнень від ішемічної хвороби серця та інших судинних захворювань. Є припущення, що позитивні ефекти статинів пов'язані не лише з пригніченням біосинтезу холестерину в гепатоцитах, але й з наявністю численних плейотропних (грецьк. *pleiwn* — більш; *troposa* — напрямок) ефектів. На даний час виявлено більше двох десятків плейотропних властивостей статинів: вони позитивно впливають на міграцію та функціональний стан макрофагів, а також на міграцію та проліферацію гладеньком'язових клітин у судинній стінці, поліпшуючи тим самим її біохімічні й гістохімічні характеристики. Зокрема, шляхом інактивації макрофагів статини зменшують продукцію в них металопротеаз і прозапальних цитокінів [7].

Існують дані, що статини зменшують рівень С-реактивного протеїну (СРП), ймовірно, внаслідок зменшення продукції ІЛ-6 — цитокіну, який активує гостру фазу СРП-відповіді [8]. Статини можуть виявляти протизапальну, антитромботичну та імуномодельючу дію. Дані досліджень свідчать про зниження активності всіх запальних маркерів під впливом статинів, причому вираженість цього ефекту не залежить від впливу статинів на ліпіди. Припускають, що протизапальна дія даних препаратів передує за часом їх гіполіпідемічному ефекту й, ймовірно, не пов'язана з ним. Протизапальний ефект забезпечується такими механізмами, як поліпшення ендотеліальної функції за рахунок підвищення рівня NO, утруднення тромбоутворення (внаслідок зменшення агрегації тромбоцитів і зниження рівня фібриногену, інгібітора тканинного активатора плазміногену 1-го типу).

При респіраторних захворюваннях статини можуть впливати на декілька запальних механізмів. Вони мо-

жуть порушувати пряму міграцію клітин запалення, зумовлену впливом хемокінів та молекул адгезії з крові у дихальні шляхи. Оскільки еозинофіли та макрофаги відображають молекули адгезії LFA-1, вони можуть бути потенційними мішенями для модифікації запалення дихальних шляхів. Лікування іншими препаратами, дія яких також спрямована на зменшення експресії LFA-1, теж є ефективним щодо зменшення еозинофілії дихальних шляхів (підтверджено в експерименті на моделі алергічної астми на мишах), вмісту еозинофілів у мокротинні після проведення провокаційних проб у хворих на БА. Доведено, що статини можуть пригнічувати взаємодію LFA-1/ICAM-1 при ВІЛ-інфекції, тому можна припустити, що вони можуть мати подібний ефект при БА, яка патофізіологічно пов'язана з еозинофілією. Нещодавно було доведено, що ловастатин пригнічує продукцію ІЛ-8 в альвеолярному епітелії людини, що також потенційно може зумовити позитивний ефект статинів у лікуванні нейтрофільного запалення в дихальних шляхах [21].

Є дані, що статини підвищують апоптоз еозинофілів у людини [25], ловастатин значно зменшує нейтрофілію в моделях гострого ушкодження легень на мишах [19], і ця модифікація нейтрофільного апоптозу може спричинити позитивний ефект при запальних захворюваннях легень, наприклад у курців з БА, коли підвищується вміст нейтрофілів і коли лікування глюкокортикостероїдами може давати недостатній ефект. До того ж, статини посилюють кліренс апоптичних клітин макрофагами [15].

Статини можуть порушувати активацію та проліферацію ряду запальних клітин брохолегеневої системи. За даними дослідження при ревматоїдному артриті вони пригнічують активацію Th-клітин та продукцію інтерферону (INF- γ), по аналогії — лікування статинами може зменшувати INF- γ -залежні патологічні зміни при БА. Статини підвищують активність натуральних кілерів (NK), що також може бути корисним при БА. Зменшення експресії MNC-II, індуковане статинами, спостерігається в моноцитах, макрофагах та В-лімфоцитах у мишей, що свідчить про їх вплив на імунну відповідь на інгаляційні або асоційовані з легень антигени.

Виявлено, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини) — широко застосовувані гіполіпідемічні засоби — можуть сповільнювати викликане курінням ураження легень. Результати дослідження, представлені на 72-му щорічному міжнародному з'їзді Американського коледжу пульмонологів (American College of Chest Physicians — ACCP) CHEST 2006 (21–26 жовтня, Солт-Лейк-Сіті), свідчать про те, що у курців і колишніх курців, які приймали статини, сповільнювалося погіршення показників функції зовнішнього дихання порівняно з тими, хто їх не застосовував, причому незалежно від того, продовжували пацієнти курити чи ні.

У ході даного дослідження було вирішено вивчити вплив на стан імунітету аторвастатину (синтетичний статин III генерації, субстрат ізоензиму CYP3A4 цитохрому P450) як протизапального засобу в комплексній терапії хворих на тяжку персистуючу БА, в яких не було досягнуто контролю захворювання при застосуванні високих доз ІКС у комбінації з β_2 -агоністом пролонгованої дії. З цією метою ми застосували оригінальний препарат ліпримар (liprimar®) компанії Pfizer Inc.

Мета дослідження: вивчити імунологічну ефективність аторвастатину в комплексному лікуванні хворих на тяжку персистуючу БА, які отримують базисну терапію.

Матеріали та методи дослідження

Робота була виконана за рахунок коштів державного бюджету.

У дослідженні взяли участь 46 хворих на БА — 15 чоловіків і 31 жінка віком від 38 до 71 року, середній вік — $52,7 \pm 1,6$ року. ОФВ₁ був у межах $31,7\text{--}60,0\%$ ($48,4 \pm 1,27\%$) від належного.

В усіх хворих діагноз БА був підтверджений клінічно і функціонально (за допомогою бодіплетизмографії, спірометрії та тесту на зворотність бронхообструкції з β_2 -агоністом короткої дії).

Оскільки вміст клітин в індукованому харкотинні варіює, хворі були розподілені за результатами досліджень стану місцевого імунітету бронхів шляхом визначення процентного складу лейкоцитів за вмістом еозинофілів (Еф), нейтрофілів (Нф), лімфоцитів (Лф) та альвеолярних макрофагів (Амф). Залежно від переважної більшості клітин місцевого захисту було виведено коефіцієнти їх співвідношення, а саме: коефіцієнт співвідношення еозинофілів та нейтрофілів — $K_g = \text{Еф}/\text{Нф}$, або коефіцієнт гранулоцитів, та коефіцієнт співвідношення суми гранулоцитів до мононуклеарів — $K_m = (\text{Еф} + \text{Нф})/(\text{Амф} + \text{Лф})$, або коефіцієнт мононуклеарів. Таким чином, до першої групи увійшли хворі, в яких $K_g < 0,8$, а $K_m < 1$ (переважно нейтрофільний тип запального процесу у бронхах); до другої групи потрапили пацієнти, в яких $K_g > 1,2$, а $K_m < 1$ (еозинофільний тип); третю групу склали хворі, в яких $1,2 \geq K_g \geq 0,8$, а $K_m < 1$ (змішаний тип).

Характеристика хворих на БА, які отримували досліджуване лікування, наведена у таблиці 1. У 16 пацієнтів (5 чоловіків та 11 жінок віком від 38 до 71 ($57,9 \pm 2,5$) року) був нейтрофільний тип запального процесу (1-ша група); у 15 (2 чоловіків та 13 жінок віком від 41 до 70 ($53,8 \pm 2,5$) років) — еозинофільний тип (2-га група); у 15 хворих (8 чоловіків і 7 жінок віком від 46 до 70 ($57,8 \pm 1,8$) років) — змішаний (3-тя група).

Таблиця 1			
Розподіл досліджуваних хворих на БА за статтю, віком			
Тип запального процесу	Середній вік, роки ($M \pm m$)	Стать	
		Чоловіки	Жінки
Нейтрофільний (1-ша група)	$57,9 \pm 2,5$	5	11
Еозинофільний (2-га група)	$53,8 \pm 2,5$	2	13
Змішаний (3-тя група)	$57,8 \pm 1,8$	8	7

До початку досліджуваного курсу лікування всі хворі отримували однакову базисну терапію протягом останніх 3 місяців: сальметерол 25 мкг/флютиказону пропіонат 250 мкг — по 2 інгаляції (50/500 мкг) 2 рази на добу, інгаляції сальбутамолу за потреби.

Дизайн дослідження був побудований таким чином, що одні й ті самі хворі залежно від лікування, яке отримували у перші та наступні 4 тижні спостереження, складали контрольну групу (протягом перших 4 тижнів хворі продовжували прийом сальметеролу 25 мкг/флютиказону пропіонату 250 мкг — по 2 інгаляції (50/500 мкг) 2 рази на добу, інгаляції сальбутамолу за потреби) та основну (протягом наступних 4 тижнів, коли до вищезазначеної терапії було додано аторвастатин у дозі 10 мг на добу).

Хворих обстежували тричі — перед початком дослідження, по закінченні перших 4 тижнів терапії та через 4 тижні прийому комплексного лікування з додаванням аторвастатину.

Стан місцевого імунітету бронхів оцінювали за вмістом в індукованому харкотинні лейкоцитів — Еф, Нф, Лф та Амф, а також за функціональною активністю головних ефекторних клітин запального процесу в дихальних шляхах — вмістом прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-8.

Стан системного імунітету оцінювали вибірково за функціональною активністю нейтрофільних гранулоцитів у крові, а саме — визначали процент фагоцитозу нейтрофілів (ПФ), їх фагоцитарне число (ФЧ) та кисеньзалежний метаболізм в НСТ-тесті спектрофотометричним методом. Визначали рівень СРП у сироватці крові.

Накопичення даних та їх математичну обробку проводили за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Office Professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN No Level №17016297. Статистичну обробку виконували за допомогою математичних і статистичних можливостей MS Excel [1].

Результати та їх обговорення

Перед початком дослідження було вивчено стан місцевого імунітету дихальних шляхів у 46 хворих на тяжку БА, контрольна група складалася з 20 здорових осіб — донорів крові (табл. 2).

Із наведених у таблиці 2 даних видно, що досліджувані групи вірогідно відрізняються одна від одної за вмістом у хворих основних клітин місцевого захисту. Так, пацієнти з БА 2-ї групи достовірно відрізняються за вмістом еозинофілів та нейтрофілів від хворих на БА 1-ї та 3-ї груп.

Цитокіновий статус у цих груп хворих також був неоднозначним. З'ясувалося, що рівень ІЛ-6 був достовірно нижчим у хворих 2-ї групи порівняно з 1-ю, а у пацієнтів 3-ї групи він був значно та вірогідно вищий, ніж у хворих 1-ї та 2-ї груп. Рівень ІЛ-8 був майже однаковим у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, у пацієнтів 3-ї групи спосте-

Таблиця 2							
Клітинний склад індукованого харкотиння у хворих на тяжку БА залежно від перерозподілу клітин місцевого захисту ($M \pm m$)							
Тип запального процесу	n	До лікування					
		Нф, %	Еф, %	Лф, %	Амф, %	$K_{г\text{од.}}$	$K_{м\text{од.}}$
Нейтрофільний (1-ша група)	16	$36,2 \pm 4,1^{*\diamond}$	$10,0 \pm 1,7^{*\diamond}$	$13,8 \pm 1,6$	$40,1 \pm 3,6^*$	$0,34 \pm 0,06^{**}$	$1,53 \pm 0,33$
Еозинофільний (2-га група)	15	$17,6 \pm 2,7^{**\diamond}$	$22,9 \pm 3,7^{**}$	$15,2 \pm 1,8$	$44,3 \pm 4,5^*$	$1,73 \pm 0,50^{**}$	$2,22 \pm 0,53$
Змішаний (3-тя група)	15	$34,7 \pm 3,8^{**\diamond}$	$22,5 \pm 2,8^{**}$	$12,4 \pm 1,7$	$31,1 \pm 3,5^*$	$0,8 \pm 0,1^{*\diamond}$	$1,6 \pm 0,3$
Здорові особи	20	$1,8 \pm 0,5$	$3,0 \pm 0,8$	$12,4 \pm 1,5$	$85,8 \pm 3,0$	$0,04 \pm 0,01$	$1,7 \pm 0,6$

Примітки: * — достовірно стосовно здорових осіб ($p < 0,05$); $\diamond$ — достовірно стосовно 1-ї групи ($p < 0,05$); $\diamond$ — достовірно стосовно 2-ї групи ($p < 0,05$); $\diamond$ — достовірно стосовно 3-ї групи ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Цитокиновий статус харкотиння у хворих на тяжку БА залежно від перерозподілу клітин місцевого захисту (M±m)

Тип запального процесу	n	До лікування	
		ІЛ-6, пкг/мл	ІЛ-8, пкг/мл
Нейтрофільний (1-ша група)	16	26,3±11,9*°	494,7±58,0*
Еозинофільний (2-га група)	15	11,4±0,9*°	454,3±57,5*°
Змішаний (3-тя група)	15	176,6±45,6**°	360,9±34,7*°
Здорові особи	20	5,2±0,6	40,6±2,2

Примітки: * — достовірно стосовно здорових осіб (p<0,05); ♦ — достовірно стосовно 1-ї групи (p<0,05); ° — достовірно стосовно 2-ї групи (p<0,05); ° — достовірно стосовно 3-ї групи (p<0,05).

Таблиця 4

Стан нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові у хворих на тяжку БА (M±m)

Тип запального процесу	n	До лікування			
		ПФ _{Нф} , %	ФЧ _{Нф} , умов. од.	НСТ _{гр} , од.	СРП, мг/мл
Нейтрофільний (1-ша група)	16	27,1±2,9*°	7,3±0,4°	18,3±3,1*°	7,3±1,2*
Еозинофільний (2-га група)	15	23,7±1,8*°	8,1±0,6°	20,2±2,3*°	9,9±1,8*
Змішаний (3-тя група)	15	57,6±1,8**	10,9±0,3**°	54,9±1,6**°	9,4±1,9*
Здорові особи	20	49,2±3,3	7,5±0,4	53±9,8	3,9±1,1

Примітки: * — достовірно стосовно здорових осіб (p<0,05); ♦ — достовірно стосовно 1-ї групи (p<0,05); ° — достовірно стосовно 2-ї групи (p<0,05); ° — достовірно стосовно 3-ї групи (p<0,05).

Таблиця 5

Клітинний склад індукованого харкотиння та рівні прозапальних цитокинів у хворих на тяжку БА після проведення лікування за стандартними схемами (M±m)

Тип запального процесу	n	Після лікування за стандартними схемами					
		Нф, %	Еф, %	Лф, %	Амф, %	ІЛ-6, пкг/мл	ІЛ-8, пкг/мл
Нейтрофільний (1-ша група)	16	37,0±6,6*	18,8±4,5	12,8±1,2°	31,8±5,4*	29,7±9,8*	418,9±46,2*
Еозинофільний (2-га група)	15	30,2±4,6**	24,9±4,4*	11,6±1,3°	31,3±4,3**	29,4±12,7*°	368,2±61,7*
Змішаний (3-тя група)	15	24,6±3,6*	15,9±4,6*	17,5±1,7**°	40,3±4,8*	176,6±45,6**°	360,9±34,7*
Здорові особи	20	1,8±0,5	3,0±0,8	12,4±1,5	85,8±3,0	5,2±0,6	40,6±2,2

Примітки: * — достовірно стосовно здорових осіб (p<0,05); ♦ — достовірно стосовно 1-ї групи (p<0,05); ° — достовірно стосовно 2-ї групи (p<0,05); ° — достовірно стосовно 3-ї групи (p<0,05); ● — достовірно відносно вихідних даних (p<0,05).

Таблиця 6

Стан нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові у хворих на тяжку БА після проведення лікування за стандартними схемами (M±m)

Тип запального процесу	n	Після лікування за стандартними схемами			
		ПФ _{Нф} , %	ФЧ _{Нф} , умов. од.	НСТ _{гр} , од.	СРП, мг/мл
Нейтрофільний (1-ша група)	16	29,5±2,7*°	8,4±0,2*°	27,1±2,0**	6,6±0,9*
Еозинофільний (2-га група)	15	30,7±2,7**°	8,3±0,5°	18,5±2,1*°	11,2±2,1*
Змішаний (3-тя група)	15	43,9±1,5*°	9,5±0,2**°	28,8±2,1*°	8,9±1,3*
Здорові особи	20	49,2±3,3	7,5±0,4	53,0±9,8	3,9±1,1

Примітки: * — достовірно стосовно здорових осіб (p<0,05); ♦ — достовірно стосовно 1-ї групи (p<0,05); ° — достовірно стосовно 2-ї групи (p<0,05); ° — достовірно стосовно 3-ї групи (p<0,05); ● — достовірно відносно вихідних даних (p<0,05).

рігався його достовірно нижчий вміст порівняно з 2-ю групою (табл. 3).

Отже, у хворих на тяжку БА мають місце характерні для хронічного запального процесу зміни показників місцевого захисту бронхіальних шляхів: перерозподіл клітинного складу індукованого харкотиння на користь гранулоцитів — нейтрофілів та еозинофілів, підвищені рівні основних прозапальних цитокинів — ІЛ-6 та ІЛ-8. Найвищий рівень ІЛ-6 спостерігався у хворих зі змішаною формою БА, найменший — у пацієнтів з переважанням еозинофільних гранулоцитів в індукованому харкотинні. Найвищий рівень ІЛ-8 був у хворих із переважанням нейтрофільних гранулоцитів в індукованому харкотинні, найменший — у хворих зі змішаною формою БА.

У хворих на тяжку БА також мала місце дисфункція нейтрофільних гранулоцитів крові, змінені їх поглинальна здатність та рівень кисеньзалежного мета-

болізму. Вони виявилися значно меншими за показники у здорових осіб, у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп і достовірно вищими у пацієнтів 3-ї групи. Також був достовірно підвищений рівень СРП у сироватці крові. Достовірної різниці у функціональному стані хворих 1-ї та 2-ї груп виявлено не було, на відміну від пацієнтів 3-ї групи, у яких показники функціонального стану Нф вірогідно відрізнялися від таких у 1-ї та 2-ї груп (табл. 4).

Отже, стан нейтрофільних гранулоцитів крові у хворих 1-ї та 2-ї груп був пригнічений і відповідав такому при тяжкому хронічному запаленні, що свідчило про неадекватну для цього стану терапію. У хворих 3-ї групи показники стану Нф майже не відрізнялися від таких у здорових осіб, навіть були в активізованому стані, що свідчить про більш сприятливий перебіг захворювання.

Після проведення терапії протягом одного місяця за стандартними схемами лікування для кожної окремої групи у пацієнтів 2-ї групи спостерігалися незначні

Таблиця 7
Клітинний склад індукованого харкотиння та рівні прозапальних цитокінів у хворих на тяжку БА після проведення лікування за стандартними схемами з додаванням аторвастатину ($M \pm m$)

Тип запального процесу	n	Після лікування за стандартними схемами + аторвастатин					
		Нф, %	Еф, %	Лф, %	АМф, %	ІЛ-6, пкг/мл	ІЛ-8, пкг/мл
Нейтрофільний (1-ша група)	16	21,1 $\pm$ 3,9 ^{°*}	10,9 $\pm$ 1,9 ^{°*3}	14,4 $\pm$ 1,4	52,9 $\pm$ 5,4 ^{°*3}	33,8 $\pm$ 5,9 ^{°*3}	200,0 $\pm$ 42,4 ^{°*}
Еозинофільний (2-га група)	15	28,1 $\pm$ 6,5 [°]	9,9 $\pm$ 2,4 ^{°*3}	11,6 $\pm$ 2,2	40,4 $\pm$ 6,0 [°]	26,7 $\pm$ 4,0 ^{°*3}	279,3 $\pm$ 48,1 [°]
Змішаний (3-тя група)	15	28,8 $\pm$ 4,3 [°]	25,8 $\pm$ 4,5 ^{°*1*2}	14,8 $\pm$ 1,5	30,3 $\pm$ 5,1 ^{°*1}	119,5 $\pm$ 44,1 ^{°*1*2}	319,7 $\pm$ 43,4 [°]
Здорові особи	20	1,8 $\pm$ 0,5	3,0 $\pm$ 0,8	12,4 $\pm$ 1,5	85,8 $\pm$ 3,0	5,2 $\pm$ 0,6	40,6 $\pm$ 2,2

Примітки: * — достовірно відносно контрольної групи після використання стандартних схем лікування ($p < 0,05$); ^{°(1,2,3)} — достовірно відносно між групами ($p < 0,05$); ° — достовірно відносно здорових осіб ($p < 0,05$); ♦ — достовірно відносно вихідних даних ($p < 0,05$).

Таблиця 8
Стан нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові у хворих на тяжку БА після проведення лікування за стандартними схемами з додаванням аторвастатину ($M \pm m$)

Тип запального процесу	n	Після лікування за стандартними схемами + аторвастатин			
		ПФ _{нф} , %	ФЧ _{нф} , умов. од.	НСТ _{гр} , од.	СРП, мг/мл
Нейтрофільний (1-ша група)	16	50,5 $\pm$ 2,5 ^{°*2*}	10,4 $\pm$ 0,3 ^{°*}	52,0 $\pm$ 15,2 ^{°*}	7,2 $\pm$ 1,2 [°]
Еозинофільний (2-га група)	15	40,7 $\pm$ 2,1 ^{°*1*3*}	10,5 $\pm$ 0,4 ^{°*}	56,9 $\pm$ 14,4 ^{°*}	10,7 $\pm$ 2,4 [°]
Змішаний (3-тя група)	15	53,7 $\pm$ 2,8 ^{°*2}	9,8 $\pm$ 0,4 [°]	55,3 $\pm$ 7,5 [*]	4,7 $\pm$ 1,1 ^{°*2*1}
Здорові особи	20	49,2 $\pm$ 3,3	7,5 $\pm$ 0,4	53,0 $\pm$ 9,8	3,9 $\pm$ 1,1

Примітки: * — достовірно відносно контрольної групи після використання стандартних схем лікування ($p < 0,05$); ^{°(1,2,3)} — достовірно відносно між групами ($p < 0,05$); ° — достовірно відносно здорових осіб ($p < 0,05$); ♦ — достовірно відносно вихідних даних ($p < 0,05$).

зміни в індукованому харкотинні з боку Амф та Нф, а саме — вміст Амф достовірно зменшився по відношенню до вихідних даних і збільшилися вміст Нф і процент фагоцитуючих клітин у крові, а також збільшилися показники ФЧ та НСТ-тесту нейтрофілів у хворих 1-ї групи. У хворих 3-ї групи спостерігалось різке зниження кисеньзалежного метаболізму клітин та незначне, але достовірне зменшення фагоцитозу Нф. Рівень СРП залишався без змін. Все це свідчить про недостатній рівень стандартної терапії для цих груп хворих (табл. 5, 6).

Після курсу лікування з додаванням до стандартної терапії аторвастатину у пацієнтів 1-ї групи в харкотинні достовірно зменшилася кількість нейтрофілів, збільшилося число альвеолярних макрофагів та зменшився вміст ІЛ-8, проте рівень ІЛ-6 продовжував достовірно зростати порівняно з вихідними даними. У пацієнтів 2-ї групи достовірно зменшилося число еозинофілів у харкотинні та рівень ІЛ-8 порівняно з вихідними даними, проте рівень ІЛ-6 залишався досить високим. Можливо, це пов'язано зі зростанням активності та кількості альвеолярних макрофагів. У пацієнтів 3-ї групи спостерігався перерозподіл клітин індукованого харкотиння, характерний для змішаної групи на початку дослідження. Лише рівень ІЛ-6 в індукованому харкотинні мав тенденцію до зменшення (табл. 7).

Стан нейтрофільних гранулоцитів крові після лікування з додаванням аторвастатину значно покращився. Це зумовило достовірне зростання проценту фагоцитуючих клітин, збільшення ФЧ та підвищення рівня НСТ-тесту Нф до нормальних рівнів у здорових осіб. Також виявлена достовірна різниця у підвищенні проценту фагоцитуючих клітин у хворих на БА на користь пацієнтів 1-ї та 3-ї груп. Рівень СРП продовжував залишатися високим у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, а у хворих 3-ї групи він достовірно знизився практично до рівня у здорових осіб (табл. 8).

Отже, у хворих на тяжку БА, в терапевтичних схемах яких додатково було застосовано аторвастатин, імунологічна ефективність лікування виявилася вищою, ніж у контролі, коли пацієнти отримували лише стандартну терапію.

Висновки

Додавання аторвастатину до комплексного базисного лікування зумовило покращення показників місцевого імунітету у досліджуваних хворих на БА, що проявлялося в нормалізації стану фагоцитуючих клітин, зникненні або суттєвому зменшенні ознак запального процесу, покращенні клітинного складу індукованого харкотиння і функціонального стану гранулоцитів місцевого захисту:

- достовірному зменшенні числа Амф по відношенню до вихідних даних та збільшенню вмісту Нф і проценту фагоцитуючих клітин крові у хворих 2-ї групи;
- достовірному збільшенні ФЧ та НСТ-тесту нейтрофілів у хворих 1-ї групи;
- достовірному зменшенні кількості Нф, збільшенні числа Амф та зменшенні вмісту ІЛ-8 у харкотинні пацієнтів 1-ї групи;
- достовірному зменшенні числа Еф у харкотинні хворих 2-ї групи.

Дія препарату аторвастатин була більш суттєвою у 1-ї групі хворих з нейтрофільним типом запалення, що проявилось повною нормалізацією проценту фагоцитуючих клітин, ФЧ та кисеньзалежного метаболізму Нф у крові та достовірному зменшенні кількості Нф в індукованому харкотинні.

Стан нейтрофільних гранулоцитів крові після лікування з додаванням аторвастатину значно покращився у хворих на БА, що проявилось:

- у достовірному зростанні проценту фагоцитуючих клітин, збільшенні ФЧ та підвищенні рівня НСТ-тесту Нф до нормальних рівнів у здорових осіб;
- у достовірній різниці в підвищенні проценту фагоцитуючих клітин у хворих на БА на користь пацієнтів 1-ї групи.

Література

1. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2000. — 320 с.
2. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». — К., 2007. — С. 2–8.
3. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов дыхания [Текст] : Справочник врача «Пульмонолог Фтизиатр» / Под ред. Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшиной. — К. : ООО «Доктор-Медиа», 2007. — 430 с.
4. Фещенко, Ю. И. Современная стратегия ведения бронхиальной астмы [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Астма та алергія — 2007. — № 3–4. — С. 8–11.
5. Яшина, Л. А. Астма-контроль [Текст] / Л. А. Яшина // Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 2. — С. 13–18.
6. Яшина, Л. А. Методологический подход к диагностике и лечению трудной, терапиезистентной бронхиальной астмы [Текст] / Л. А. Яшина // Астма та алергія. — 2002. — № 1. — С. 71–76.
7. Callahan, A. S. Vascular pleiotropy of statins: clinical evidence and biochemical mechanisms [Text] / A. S. Callahan // Curr. Atheroscler. Rep. — 2003. — Vol. 1, № 5. — P. 33–37.
8. Clearfield, M. B. C-reactive protein : a new risk assessment tool for cardiovascular disease [Text] / M. B. Clearfield // J. Am. Osteopath. Assoc. — 2005. — Vol. 9, № 105 — P. 409–416.
9. Duncan, C. A. Reduced eosinophil apoptosis in induced sputum correlates with asthma severity [Text] / C.A. Duncan [et al.] // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 22. — P. 484–490.
10. Fahy, J. V. Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation [Text] / J. V. Fahy, K. W. Kim // J. Allergy Clin. Immunol. — 1995. — Vol. 49. — P. 347–349.
11. Fixman, E. D. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma [Text] / E. D. Fixman [et al.] // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29. — P. 379–389.
12. Gaga, M. Fixed obstruction in severe asthma: not just a matter of time [Text] / M. Gaga // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 24. — P. 8–10.
13. Gibson, P. G. The European network for understanding mechanisms of severe asthma study [Text] / P. G. Gibson [et al.] // Eur. Respir. J. — 2004. Vol. 23. — P. 492.
14. Green, R. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids [Text] / R. Green [et al.] // Thorax. — 2002. — Vol. 38. — P. 875–879.
15. Hothersall, E. Potential therapeutic role for statins in respiratory disease [Text] / E. Hothersall, C. McSharry, N.C. Thomson // Thorax. — 2006. — Vol. 61. — P. 729–734.
16. Jiang, J. L. The inhibitory effect of simvastatin on the ADMA-induced inflammatory reaction is mediated by MAPK pathways in endothelial cells [Text] / J. L. Jiang, S. Wang, N. S. Li // Biochem. Cell. Biol. — 2007. — Vol. 1, № 85. — P. 66–77.
17. Kamath, A. V. Is the neutrophil the key effector cell in severe asthma? [Text] / A. V. Kamath, I. D. Pavord, P. R. Ruparelly // Thorax. — 2005. — Vol. 60. — P. 529–530.
18. Kim, C. K. Sputum tests in the diagnosis and monitoring of asthma [Text] / C. K. Kim, J. B. Hagan // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2004. — Vol. 93, № 2. — P. 112–122.
19. Lee, J. H. Simvastatin inhibits cigarette smoking-induced emphysema and pulmonary hypertension in rat lungs [Text] / J. H. Lee, D. S. Lee, E. K. Kim // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 172. — P. 987–993.
20. MacPherson, J. Eosinophils are a major source of nitric oxide-derived oxidants in severe asthma: characterization of pathways available to eosinophils for generating reactive nitrogen species [Text] / J. MacPherson [et al.] // J. Immunol. — 2001. — Vol. 166. — P. 5763–5772.
21. Nig, D. S. The role of statins in oxidative stress and cardiovascular disease [Text] / D. S. Nig // Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord. — 2005. — Vol. 5, № 2. — P. 165–175.
22. Papiris, S. Clinical review: Severe asthma [Text] / S. Papiris // Crit. Care. — 2002. — Vol. 6. — P. 30–44.
23. Pin, J. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma / J. Pin, P. Gibson // Thorax. — 1992. — № 1. — P. 25–29.
24. Roberts, N. J. How is difficult asthma managed? [Text] / N. J. Roberts [et al.] // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 28. — P. 968–973.
25. Van der Harst, P. Statins in the treatment of chronic heart failure: biological and clinical consideration [Text] / P. Van der Harst [et al.] // Cardiovasc. Res. — 2006. — Vol. 3. — P. 333.
26. Wenzel, S. Mechanisms of severe asthma [Text] / S. Wenzel // Clin. Exp. Allergy. — 2003. — Vol. 33. — P. 1622–1628.
27. Wenzel, S. Severe asthma in adults [Text] / S. Wenzel // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 177. — P. 149–160.
28. Wenzel, S. Severe fatal asthma [Text] / S. Wenzel // Chest. — 2003. — Vol. 123. — P. 405–410.

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АТОРВАСТАТИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина, Ю.А. Матвиенко,
Н.В. Крамарская, С.Г. Ишчук

Резюме. В данной работе изложены результаты исследования влияния аторвастатина на показатели местного и системного иммунитета у больных тяжелой персистирующей бронхиальной астмой. Добавление аторвастатина к комплексной базисной терапии привело к улучшению показателей местного и системного иммунитета у исследуемых больных, что проявлялось в нормализации состояния фагоцитирующих клеток, устранении или существенном уменьшении признаков воспалительного процесса, улучшении клеточного состава индуцированной мокроты и функционального состояния гранулоцитов местной защиты.

Ключевые слова: бронхиальная астма, противовоспалительная терапия, аторвастатин.

IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF ATORVASTATIN IN COMPLEX THERAPY OF SEVERE PERSISTENT BRONCHIAL ASTHMA

Y.I. Feshchenko, L.A. Yashyna, Y.A. Matviyenko,
N.V. Kramarska, S.G. Ishchuk

Summary. The influence of atorvastatine to features of local and system immunity in patients with severe persistent bronchial asthma was investigated. Atorvastatine addition to complex standard therapy improved local and system immunity function of our patients. We observed normalization of phagocytes cells status, decrease of inflammation process, improvement of cell count in induce sputum and functional status of bronchial granulocytes at patients with asthma.

Key words: bronchial asthma, anti-inflammation therapy, atorvastatin.