

УДК: 616. 248 – 085.036

Н. В. Крамарська

ДУ «Національний інститут фізичної медицини та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Клінічний випадок: лікування хворого на тяжку бронхіальну астму з нейтрофільним типом запалення

Ключові слова: тяжка бронхіальна астма, нейтрофільний тип запалення, клінічний випадок.

Проблемі бронхіальної астми (БА) давно приділяється багато уваги, щорічно удосконалюються підходи до діагностики та ведення цього поширеного захворювання, розробляються і впроваджуються нові препарати, схеми лікування. Однак домогтися контрольованого перебігу астми вдається не в усіх хворих.

Тяжка БА характеризується неконтрольованим перебігом на фоні стандартної терапії, низькою легеневою функцією, важкими клінічними проявами, частими загостреннями і викликами швидкої допомоги, обмеженням життєвого стилю та погіршенням якості життя, що призводить до значних економічних витрат [7, 9].

Домінуючою патофізіологічною ознакою БА є запалення дихальних шляхів, яке іноді супроводжується структурними змінами дихальних шляхів, що призводить до ремоделювання [8, 15, 19]. В основі запального процесу в бронхах при тяжкій БА є підвищена активність еозинофілів, гладеньких клітин, макрофагів, Th2-лімфоцитів, епітеліальних клітин з подальшим виділенням і активацією цитокінів та різних медіаторів запалення, що сприяють хронізації хвороби [14, 28].

Патофізіологія тяжкої БА характеризується різним ступенем бронхіальної гіперреактивності (БГ) [27]. При тяжкому перебігу БА та постійно низьких цифрах показника $ОФВ_1$ відмічається низька БГ, як, наприклад, при ХОЗЛ-подібному перебігу захворювання. Це дозволило зробити висновок, що при тяжкій БА, як і при хронічному обструктивному захворюванні легенів (ХОЗЛ), має

місце незворотний або частково зворотний компонент бронхообструкції [12, 30].

Бронхіальна астма є гетерогенним захворюванням з багатьма фенотипами. Ідентифікація специфічних фенотипів БА допоможе нашому розумінню патофізіології та відповіді на терапію і кращому вибору як існуючого, так і майбутнього протиастиматичного лікування в кожному конкретному випадку [10, 11].

Використання неінвазивних маркерів запалення дихальних шляхів припускає наявність чотирьох різних фенотипів астми: нейтрофільного, еозинофільного, змішаного та низькогранулоцитарного типів запалення [3, 22]. Останні дослідження показують, що ці підгрупи можуть відрізнятися за своєю етіологією, імунопатологією та відповіддю на лікування [14, 21].

С.Л. Ordonez та співавтори показали в ряді досліджень, що в мокротинні хворих на тяжку БА переважають нейтрофіли та IL-8 [24].

Останнім часом з'являється все більше інформації щодо можливості застосування статинів при респіраторних захворюваннях, таких як ХОЗЛ [20]. Лікарям добре відомий їх гіполіпідемічний ефект, але доведені й інші плейотропні властивості: протизапальні, імуномодельючі, антиоксидантні, покращення функції епітелію тощо [1, 2, 17, 18, 25, 26, 31].

Дані багатоцентрових рандомізованих клінічних випробувань свідчать про зниження активності всіх запальних маркерів під впливом статинів [13, 28].

Протизапальний ефект забезпечується такими механізмами, як поліпшення ендотеліальної функції за рахунок підвищення рівня NO, утруднення тромбоутворення – внаслідок зменшення агрегації тромбоцитів і зниження рівнів фібриногену, який підвищується в процесі ремоделювання, що є наслідком тяжкої БА, інгібітору тканинного активатора плазміногену 1-го типу [19, 23, 30]. Статини позитивно впливають на міграцію й функціональний стан макрофагів, а також на міграцію й проліферацію гладеньком'язових клітин у судинній стінці, поліпшуючи тим самим її біохімічні та гістохімічні характеристики. Зокрема, шляхом інактивації макрофагів вони зменшують продукцію в них металопротеаз і прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-8. Доведено, що ловастатин пригнічує продукцію ІЛ-8 в альвеолярному епітелії людини, що також потенційно зумовлює позитивний ефект статинів у лікуванні нейтрофільного запалення в дихальних шляхах [22, 25, 26].

Експериментальні дослідження вказують на зниження під дією статинів рівня запальних маркерів, таких як С-реактивний білок плазми і прозапальні клітини атеросклеротичних бляшок [17]. Ці ефекти можуть бути пов'язані з інгібуванням нестероїдних сполук ізопреноїдів [5].

Визначений протизапальний ефект певних статинів навів нас на думку, що деякі з них (аторвастатин) можуть виявляти допоміжний протизапальний ефект у хворих на тяжку БА, із недостатньо контрольованою стандартною протизапальною терапією. Вони можуть стати ефективним доповненням до рекомендованої базисної терапії тяжкої БА та покращити контроль захворювання.

Наводимо клінічний випадок власного спостереження (робота виконана за рахунок коштів державного бюджету).

Хвора К., 70 років, знаходилася на амбулаторному лікуванні у відділенні діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень з приводу тяжкої персистуючої БА. Поступила зі скаргами на постійну наявність денних симптомів БА, часті загострення, часті нічні симптоми, обмеження фізичної активності, кашель, епізоди свистячого дихання. Добові коливання пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШ_{вид}) при проведенні пікфлоуметрії становили > 20 %. Хвора відмічала приступоподібний кашель з виділенням слизового харкотиння до 20 мл на добу, задишку при незначному фізичному навантаженні, слабкість. Хворіє протягом 40 років. Загострення бувають 2–3 рази на рік. Призначена постійна (базисна) терапія із застосуванням інгаляційних кортикостероїдів у дозі, що відповідала тяжкості захворювання (флутиказону пропіонат 1000 мкг на добу), в поєднанні з β₂-агоністом пролонгованої дії (сальметерол 100 мкг на добу та сальбутамол за потребою) не дала належного контролю симптомів БА і функціональних порушень.

При об'єктивному обстеженні: в легенях на фоні жорсткого дихання білатерально прослуховуються поодинокі сухі хрипи. Тони звучні, серцеві скорочення ритмічні. При рентгенологічному обстеженні відмічаються корені фіброзні, легені емфізематозні. Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) виявило вентиляційні

порушення за обструктивним типом (FEV₁ – 67,3 %). Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком зворотність FEV₁ становила 13 %. До початку лікування середній астма-рахунок дорівнював 5,0 балів, середня кількість інгаляцій сальбутамолу на добу – 0,7.

Хворій провели аналіз індукованого мокротиння. Дані показників місцевого імунітету представлено в таблиці 1.

Показник	Результат	Норма	Динаміка
Вміст еозинофілів, %	24,0	до 2,0	(+)
Вміст нейтрофілів, %	44,0	до 8,0	(+)
Вміст лімфоцитів, %	7,0	11,0–14,0	(–)
Вміст макрофагів, %	25,0	82,0–90,0	(–)

Проведено обрахунок отриманих результатів за формулами:

$$K_g = E_f : N_f = 24 : 44 = 0,5;$$

$K_m = (A_m f + L_f) : (E_f + N_f) = (25 + 7) : (24 + 44) = 0,5$, де K_g – гранулоцитарний коефіцієнт, E_f – відсоток еозинофілів, N_f – відсоток нейтрофілів, $A_m f$ – відсоток альвеолярних макрофагів, L_f – відсоток лімфоцитів.

Значення $K_g < 0,8$ відповідало нейтрофільному типу запального процесу; $K_g > 1,2$ – еозинофільному типу; $1,2 \geq K_g \geq 0,8$ – змішаному еозинофільно-нейтрофільному типу; $1,2 \geq K_g \geq 0,8$ та ≥ 1 – мононуклеарному.

Дослідження особливостей змін стану місцевого імунітету виявило у хворої К. нейтрофільний тип запалення.

Хворій була призначена базисна медикаментозна терапія із застосуванням флутиказону пропіонату в дозі 250 мкг та сальметеролу в дозі 25 мкг – по 2 інгаляції 2 рази на добу протягом 1 місяця.

На фоні базисної терапії у хворої дещо зменшився кашель, харкотиння виділялося у невеликій кількості, задишка виникала при помірному фізичному навантаженні, турбували нічні симптоми, денні симптом БА не зменшилися. Середній астма-рахунок становив 4,8 бала, середня кількість інгаляцій сальбутамолу на добу – 0,8. Дещо покращилися показники ФЗД (FEV₁ збільшилося до 71,9 %). Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком зворотність FEV₁ становила 2,6 %.

При дослідженні стану місцевого та системного імунітету до лікування було відмічено значне підвищення числа нейтрофілів в індукованому харкотинні (до 73 %), підвищення рівнів прозапальних цитокінів – ІЛ-6 до 18,5 пкг/мл та ІЛ-8 до 700 пкг/мл (табл. 2).

З боку системного імунітету також мали місце негативні порушення: зменшення проценту фагоцитуючих клітин до 17 % та НСТ тесту до 17,6 ум. од. (табл. 3).

Показники стану місцевого та системного імунітету на етапі базисної терапії

Таблиця 2

Показник	Нф, %	Еф, %	Лф, %	АМф, %	ІЛ-6, пкг/мл	ІЛ-8, пкг/мл
До лікування	73	3	7	17	18,5	700
Базисна терапія	70	5	13	12	12,1	610

Показники системного імунітету на етапі базисної терапії

Таблиця 3

Показник	ПФ _{Нф} , %	ФЧ _{Нф} , ум. од.	НСТ _{Гр} , ум. од.	СРП, мг/мл
До лікування	17	6,18	17,6	5
Базисна терапія	29	7,07	18,8	5

Після проведеного лікування на фоні базисної терапії перерозподіл клітин залишився на тому самому рівні. Вміст нейтрофілів становив 70 % від усієї популяції клітин індукованого харкотиння. Знизилися рівні прозапальних цитокінів: ІЛ-6 – до 12,1 пкг/мл, ІЛ-8 – до 610 пкг/мл. Незначною мірою підвищилися процент фагоцитуючих клітин, їх фагоцитарне число та кисень-залежний метаболізм.

Хвора К. продовжувала перебувати на амбулаторному лікуванні у відділенні діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень з приводу тяжкої персистуючої БА і прийшла на повторну консультацію через 4 тижні. Призначена постійна (базисна) терапія із застосуванням інгаляційних кортикостероїдів у дозі, що відповідала тяжкості захворювання (флютиказону пропіонат 250 мкг, сальметерол 25 мкг – по 2 інгаляції 2 рази на добу) та сальбутамол – у разі потреби. Стан хворої дещо поліпшився, але не було отримано належного контролю симптомів БА і функціональних порушень. Хвора скаржилася на періодичний кашель з виділенням слизового харкотиння до 20 мл на добу, задишку при фізичному навантаженні, слабкість.

Об'єктивно: в легенях на фоні везикулярного дихання білатерально прослуховувалися поодинокі сухі хрипи на видиху. Тони серця звучні, ритмічні. Дослідження ФЗД виявило вентиляційні порушення за обструктивним типом (FEV₁ – 71,9 %). Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком зворотність FEV₁ становила 2,6 %. До початку лікування середній астма-рахунок дорівнював 4,8 бала, середня кількість інгаляцій сальбутамолу на добу – 0,8.

Хворій була подовжена базисна медикаментозна терапія із застосуванням флютиказону пропіонату в дозі 250 мкг та сальметеролу в дозі 25 мкг – по 2 інгаляції

2 рази на добу протягом наступного 1 місяця. На фоні базисної терапії хворій був призначений аторвастатин у дозі 10 мг на добу.

Через 1 місяць після проведеної терапії значно зменшився кашель, харкотиння виділялося у невеликій кількості, задишка виникала при помірному фізичному навантаженні, нічні симптоми практично не турбували, вираженість денних симптомів БА значно зменшилася. Середній астма-рахунок становив 2,1 бала, середня кількість інгаляцій сальбутамолу на добу – 0,2. Покращилися показники ФЗД (FEV₁ збільшився до 76,7 %). Після проведення фармакологічної проби з бронхолітиком зворотність FEV₁ становила 8,9 %.

На фоні базисної терапії стан місцевого імунітету залишався зміненим на користь нейтрофільних гранулоцитів в індукованому харкотинні, рівні прозапальних цитокінів були значно вищі за нормальні. Стан системного імунітету – пригнічений (табл. 4).

Включення аторвастатину до базисної терапії значно покращало показники як системного, так і місцевого імунітету. Повністю нормалізувався клітинний склад індукованого харкотиння, значно знизився рівень інтерлейкіну ІЛ-8 (до 70 пкг/мл), але рівень нтерлейкіну ІЛ-6 трохи підвищився (до 29,2 пкг/мл), можливо – за рахунок активізації макрофагів.

Значно підвищилися процент фагоцитозу (до 56 %) і фагоцитарне число НФ (до 12,5 ум. од.) та кисень-залежний метаболізм гранулоцитів (до 93,3 ум. од.) (табл. 5).

Отже, включення аторвастатину до базисної терапії хворої К., в якій визначили нейтрофільний тип запалення, зумовило зменшення кількості приступів ядухи, задишки, ранкової скутості грудної клітки, потреби в бронхолітиках, зменшення бронхообструкції в легенях

Показники місцевого та системного імунітету на етапі базисної терапії з додатковим призначенням аторвастатину

Таблиця 4

Показник	Нф, %	Еф, %	Лф, %	АМф, %	ІЛ-6, пкг/мл	ІЛ-8, пкг/мл
До лікування	73	3	7	17	18,5	700
Базисна терапія	70	5	13	12	12,1	610
Базисна терапія + аторвастатин	7	0	7	82	29,2	70

Таблиця 5

Показники стану системного імунітету на етапі базисної терапії з додатковим призначенням аторвастатину

Показник	ПФ _{НФ} , %	ФЧ _{НФ} , ум. од.	НСТ _{Гр} , ум. од.	СРП, мг/мл
До лікування	17	6,18	17,6	5
Базисна терапія	29	7,07	18,8	5
Базисна терапія + аторвастатин	56	12,5	93,3	5

(FEV₁ збільшилося з 67,3 до 76,7 %), нормалізації стану фагоцитуючих клітин, зникнення або суттєвого зменшення ознак запального процесу, нормалізації клітинного складу індукованого харкотиння і покращення функціонального стану гранулоцитів місцевого захисту.

Література

- Бубнова, М. Г. Аторвастатин: гиполипидемическая активность, плейотропные свойства и эффективность в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца [Текст] / М. Г. Бубнова // Кардиология. – 2004. – № 44 (8). – С. 96–104.
- Грацианский, Н. А. Статины как противовоспалительные средства [Текст] / Н. А. Грацианский // Кардиология. – 2001. – № 12. – С. 14–26.
- Матвієнко, Ю. О. Використання аналізу індукованого харкотиння для оцінки різних варіантів запального процесу у хворих на бронхообструктивні захворювання легень [Текст] / Ю. О. Матвієнко // Лабор. діагностика. – 2009. – № 2 (48). – С. 12–16.
- Перцева, Т. А. Бронхиальная астма: лечение и контроль над заболеванием [Текст] / Т. А. Перцева // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 366. – С. 1–5.
- Победьонна, Г. П. Механізми формування нейтрофільного фенотипу тяжкої бронхіальної астми [Текст] / Г. П. Победьонна, П. М. Малиш, Т. А. Победьонна // Астма та алергія. – 2011. – № 3. – С. 11–14.
- Україна. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія”. – К., 2007. – 146 с.
- Фещенко, Ю. И. Бронхиальная астма: современные возможности диагностики и пути достижения контроля [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Здоров'я України. – 2010. – № 2. – С. 18–20.
- Фисенко, В. Ремоделирование при бронхиальной астме: принципы формирования и возможности фармакологического воздействия / В. Фисенко, Н. Чичкова [Текст] // Астма та алергія. – 2007. – № 3–4. – С. 8–1.
- Яшина, Л. А. Особенности бронхиальной астмы с тяжелым течением [Текст] / Л. А. Яшина // Здоров'я України. – 2010. – № 1. – С. 6–8.
- Anderson, G. P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease [Text] / G. P. Anderson // Lancet. – 2008. – Vol. 372. – P. 1107–1119.
- Anderson, G. P. Severe asthma phenotypes [Електронний ресурс]. / G. P. Anderson – Режим доступа: <http://www.lung.ca/crc/pdf/2011/Martin.ppt>.
- Barnes, P. J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [Text] / P. J. Barnes // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118. – P. 3546–3556.
- Blaschke, S. Anti-inflammatory effects of atorvastatin on peripheral blood mononuclear cells and synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis [Text] / Blaschke S., Viereck V., Schwarz G. [et al.] // Scand. J. Rheumatol. – 2009. – № 38 (4). – P. 235–239.
- Brasier, A. R. Predicting intermediate phenotypes in asthma using bronchoalveolar lavage-derived cytokines [Text] / Brasier A. R. [et al.] // Clin. Transl. Sci. – 2010. – Vol. 3 (4). – P. 147–157.
- Broide, D. H. Immunologic and inflammatory mechanisms that drive asthma progression to remodeling [Text] / D. H. Broide // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 121. – P. 560–570.
- 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.
- Crisby, M. Modulation of the inflammatory process by statins [Text] / M. Crisby // Timely. Top. Med. Cardiovasc. Dis. – 2005. – Vol. 9. – P. 83.
- Davignon, J. Ongoing clinical trials of the pleiotropic effects of statins [Text] / J. Davignon, L. A. Leiter // Vasc. Health. Risk. Manag. – 2005. – Vol. 1. – P. 29–40.
- Descalzi, D. Importance of fibroblasts-myofibroblasts in asthma-induced airway remodeling [Text] / Descalzi D. [et al.] // Canonica. Recent. Pat. Inflamm. Allergy. Drug. Discov. – 2007. – № 1 (3). – P. 237–241.
- Dobler, C. C. Associations between statins and COPD: a systematic review [Text] / C. C. Dobler, K. K. Wong, G. B. Marks // BMC Pulm. Med. – 2009. – Vol. 12. – P. 9–32.
- Fai, D. Identification of clinical phenotypes of asthma steps in the right direction [Text] / D. Fai // Am. J. of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2010. – Vol. 181. – P. 296–297.
- Hancox, R. J. Asthma phenotypes: Consistency of classification using induced sputum [Text] / R. J. Hancox, D. C. Cowan, R. E. Aldridge [et al.] // Respirology. – 2012. – Vol. 17, № 3. – P. 461–466.
- 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.
- Kamath, A. V. Is the neutrophil the key effector cell in severe asthma [Text] / A. V. Kamath, I. D. Pavord, P. R. Ruparelia // Thorax. – 2009. – Vol. 60. – P. 529–530.
- Keddissi, J. I. The use of statins and lung function in current and former smokers [Text] / J. I. Keddissi // Chest. – 2007. – Vol. 132. – P. 1764–1771.
- 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.
- Siegle, J. S. Airway Hyperreactivity in Exacerbation of Chronic Asthma Is Independent of Eosinophilic Inflammation [Text] / Siegle J. S. [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2006. – Vol. 35. – P. 565–570.
- Rezaie-Majd, A. Simvastatin reduces expression of cytokines interleukin-6, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein-1 in circulating monocytes from hypercholesterolemic patients [Text] / Rezaie-Majd A. [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002. – Vol. 22. – P. 1194–1199.
- The Global Initiative for Asthma (GINA) 2011 [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ginasthma.com/GuidelinesResources.asp?i1=2&i2=0/>.
- Wagers, S. S. Extravascular fibrin, plasminogen activator, plasminogen activator inhibitors, and airway hyperresponsiveness [Text] / Wagers S. S., Norton R. J., Rinaldi L. M. [et al.] // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 114. – P. 104–111.
- Walsh, G. M. Defective apoptotic cell clearance in asthma and COPD - a new drug target for statins? [Text] / G. M. Walsh // Trends. Pharmacol. Sci. – 2008. – Vol. 29 (1). – P. 6–11.

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОГО
С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
С НЕЙТРОФИЛЬНЫМ ТИПОМ ВОСПАЛЕНИЯ**

Н. В. Крамарская

Резюме. Тяжелая бронхиальная астма (БА) остается актуальной проблемой современной медицины. В последнее время в научной литературе отражение гетерогенности воспаления при БА привело к выделению разных форм, фенотипов и эндотипов заболевания. Поэтому новым направлением в диагностике БА является определение маркеров заболевания и индивидуализированный подход к лечению. В статье изложены особенности диагностики, клинических симптомов и лечения тяжелой БА с нейтрофильным типом воспаления на примере собственного наблюдения автора.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, нейтрофильный тип, клинический случай.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2013, № 4
Н. В. Крамарская
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
03680, Украина, г. Киев, ул. Н. Амосова, 10
тел./факс: 380(44)275-62-42
e-mail: diagnost@ifp.kiev.ua

**CLINICAL CASE: TREATMENT OF PATIENTS
WITH SEVERE ASTHMA WITH NEUTROPHIL TYPE
INFLAMMATION**

N. V. Kramarska

Summary. Severe asthma remains an actual problem in modern medicine. In recent scientific literature reflected heterogeneity of inflammation in asthma that led to the isolation of different modes, phenotypes and endotypes of disease. Therefore, a new direction in the diagnosis of this disease is to identify markers of disease and individualized approach to treatment. The article contains diagnostic features, clinical symptoms and treatment of severe asthma with neutrophil type of the inflammation on the example of the of author's observations.

Keywords: severe asthma, neutrophil type, clinical case.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2013, 4
N. V. Kramarska
National Institute of phthisiology and pulmonology
named after F. G. Yanovskii NAMS Ukraine
03680, Ukraine, Kyiv, M. Amosova str., 10
tel./fax: 380(44)275-62-42
e-mail: diagnost@ifp.kiev.ua