

Т. П. Дітковська
**ЕФЕКТИВНІСТЬ ІМУНОМОДУЛЯТОРА РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ "ФІТОРУ" В
КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПЕРСИСТУЮЧУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ
ЛЕГКОГО ТА СЕРЕДНЬОТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ**

Одеський державний медичний університет

Бронхіальна астма (БА) уражає людей будь-якого віку і посідає значне місце в структурі захворювань органів дихання. БА — одне із найбільш поширених хронічних захворювань легень, розглядається в сучасному суспільстві не лише як медична, але й як соціальна проблема [1–5].

Важливим етапом у розв'язанні проблеми лікування хворих на БА став Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. [6]. Однак, не дивлячись на наявні досягнення, не завжди вдається стримати подальше прогресування недуги. Очевидно це зумовлено особливостями етіопатогенетичних варіантів БА. Тому важливим науковим і практичним завданням сучасної пульмонології продовжує залишатись подальша оптимізація лікування хворих на БА.

Доповненням до базисної терапії БА може стати застосування фітопрепаратів з імунокорегуючою та проти-запальною дією. Фітотерапевтичне лікування БА використовується давно й досить широко, однак до теперішнього часу практично відсутні науково обгрунтовані рекомендації щодо застосування фітопрепаратів при БА. Одним із таких препаратів є "Фітор", який виготовляється з рослинної сировини і має в своєму складі дубильні речовини, флавоноїди, галову та елагову кислоти, флобафен, пентозани, пектини, масла, крохмаль, вітаміни (В1, В2, В6, РР, С), 32 мікроелементи. Результатами досліджень співробітників Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, НДІ мікробіології та вірусології НАН України та Інституту геронтології АМН України доведені імуномодулюючі властивості "Фітору" (патент України № 11003 від 10.02.98 р., Заключення № 122В МОЗ України).

Метою нашої роботи було дослідження ефективності імуномодулюючого препарату рослинного походження "Фітор" у комплексному лікуванні хворих з різними патогенетичними варіантами персистуючої бронхіальної астми легкого та середньотяжкого перебігу.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 47 хворих — 25 чоловіків (53,2 %) та 22 жінок (46,8 %), середній вік яких складав (44,5 ± 3,2) роки. В усіх хворих діагностували БА — у 23,7 % легкого персистуючого перебігу, у 76,3 % — середньотяжкого (Наказ МОЗ України № 499).

Усі пацієнти (залежно від тяжкості перебігу БА) отримували базисну терапію: інгаляційний глюкокортикоїд — беклометазону дипропіонат, β_2 -агоніст пролонгованої дії — салметерол та у разі необхідності β_2 -агоніст короткої дії салбутамол [6].

За допомогою процедури відкритої простої рандомізації з використанням таблиці випадкових чисел хворих, з урахуванням призначеного лікування, розподілили на 2 групи, які були співставні за середнім віком, тривалістю захворювання, співвідношенням чоловіки/жінки та питомою вагою патогенетичних варіантів БА.

Хворі 1-ої групи (n=24) отримували тільки базисну терапію. У пацієнтів 2-ої групи (n=23) базисну терапію

поєднували з пероральним прийомом "Фітору" (ЗАТ "Фіторія", Україна) по 2 таблетки 3 рази на добу на протязі 10 днів.

Контрольну групу склали 15 практично здорових чоловіків у віці 19–57 років (в середньому (44±2,8) роки), обстеження яких проводили одноразово після отримання письмової згоди на включення в дослідження.

Комплексне обстеження усіх пацієнтів проводили на початку, через 2 тижні та 2 місяці після лікування.

Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) досліджували за допомогою методу спірографії — визначали рівень пікової швидкості видиху (ПШВ) та об'єм форсованого видиху за 1 сек (ОФВ₁). Добову варіабельність ПШВ визначали з використанням методу пікфлоуметрії.

Для визначення стану системного імунітету досліджували субпопуляції Т-клітин (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, імунорегуляторний індекс (IPI) — відношення CD4⁺/CD8⁺) за допомогою методу проточної цитометрії з використанням моноклональних антитіл фірми "Orto Diagnostig" (США); імуноглобуліни (Ig) А, М, G плазми крові за допомогою методу радіальної імунодифузії (G. Mancini et al., 1965) з використанням стандартних антиімуноглобулінових сироваток.

Вивчення стану місцевого імунітету бронхолегеневої системи проводилось шляхом дослідження отриманої під час фібробронхоскопії бронхоальвеолярної рідини (БАЛР). Встановлювали загальну кількість та життєздатність клітин, питому вагу альвеолярних макрофагів (АМ), нейтрофільних гранулоцитів (НГ), лімфоцитів (ЛФ) та еозинофілів (Е).

Функціональний стан АМ і НГ визначали за їх адгезивною (методика Б.М. Новикової, Ю. К. Новикова в модифікації Е. Ф. Чернушенко й соавт.) і поглинальною (за методом Т. И. Ивчик) здатністю, кисневозалежним метаболізмом (тест відновлення нітросинього тетразоліа (НСТ) по А. В. Segal в модифікації Т. И. Беляновской и соавт.).

Функціональний стан НГ визначали за їх поглинальною (метод С. Г. Потаповой и соавт. в модифікації Е. Ф. Чернушенко и соавт.) здатністю та кисневозалежним метаболізмом (НСТ-тест за методикою Park et al. у модифікації Е.Ф. Чернушенко и соавт.).

Рівень кортизолу у плазмі крові визначали методом радіоімунного аналізу за допомогою тест-систем "Стерон-К" (Росія).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили методами варіаційної статистики з використанням параметричних та непараметричних критеріїв. Достовірним вважали прийнятий у медико-біологічних дослідженнях рівень у 95 %.

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих обох груп призначене лікування впродовж 2 тижнів дозволило в однаковій мірі (p>0,05) ліквідувати як прояви денних і нічних симптомів БА, так і прийом салбутамолу у разі необхідності. За цей же проміжок часу достовірно покращалась ФЗД — нормалізувались рівні ОФВ₁ та ПШВ, знизилась добова варіабельність ПШВ (табл. 1).

Отримані позитивні зміни клініко-функціональних показників зберігалися на цьому рівні ($p > 0,05$) впродовж всього періоду спостереження за хворими обох груп.

До початку лікування у хворих обох груп були однаковими ($p > 0,05$) рівні показників системного імунітету — кількість Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій була достовірно ($p < 0,05$) меншою, а рівень Ig не відрізнявся від такого у контрольній групі (тал. 2).

Вплив проведеного лікування на усіх хворих був однонаправлений — тенденція до стимуляції Т-ланки імунітету. І хоча при міжгруповому порівнянні наведені зміни не досягли достовірного ступеня відмінності, однак у

хворих 2-ї групи через 2 місяці лікування достовірно підвищився рівень CD3⁺.

При цитологічному дослідженні БАЛР до початку лікування в однаковій ($p > 0,05$) мірі у хворих обох груп в порівнянні з контрольною групою достовірно ($p < 0,05$) меншими були загальна кількість клітин, процент життєздатних клітин, кількість АМ та більшими кількість НГ, ЛФ та Е (табл. 3). Після 2 тижнів лікування зміни цих показників були однаково ($p > 0,05$) виражені у хворих обох груп — рівні цих показників не відрізнялись від таких контрольної групи за винятком НГ, кількість яких ще залишалась достовірно більшою від нормальних значень. Отримані позитивні зміни показників зберігалися на цьому рівні ($p > 0,05$) впродовж 2 місяців спостереження за хворими обох груп.

До початку лікування у хворих обох груп були однаково ($p > 0,05$) зменшені адгезивна здатність АМ, а також здатність до фагоцитозу АМ і НГ у поєднанні з вираженою активацією кисневозалежного метаболізму цих клітин (табл. 4). Через 2 тижні від початку лікування в усіх хворих виявили однакові позитивні зміни функціональної активності АМ — достовірно ($p < 0,05$) зросли їх адгезивна здатність і ФЧ. Позитивні зміни функціональної активності НГ встановлені лише у хворих 2-ї групи — достовірно ($p < 0,05$) збільшились ПФ, ФЧ та рівень НСТ-тесту НГ. Такий же стан функціональної активності АМ та НГ зберігся і через 2 місяці після початку лікування. Однак, слід відмітити, що із усіх досліджуваних показників функціональної активності цих клітин лише рівень ФЧ НГ у хворих 2-ї групи після проведеного

Таблиця 1

Динаміка показників ФЗД у хворих в процесі лікування

Група хворих	Етапи обстеження		
	до лікування	через 2 тижні	через 2 місяці
1-ша група (n = 24)			
ПШВ, %	66,4±3,8	80,8±4,2*	84,4±4,1*
ОФВ ₁ , %	66,5±4,2	83,2±5,3*	85,2±4,2*
Варіабельність ПШВ, %	23,8±1,1	11,3±2,1*	9,5±1,9*
2-га група (n = 23)			
ПШВ, %	67,2±4,1	85,5±5,3*	89,4±4,4*
ОФВ ₁ , %	67,3±3,8	86,5±9,7*	86,7±4,2*
Варіабельність ПШВ, %	24,2±2,5	14,3±2,3*	11,6±0,7*

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з таким показником до лікування.

Таблиця 2

Динаміка показників системного імунітету у хворих в процесі лікування

Показник	Контрольна група (n = 15)	Етапи обстеження			
		до лікування		через 2 місяці	
		1-ша група (n = 24)	2-га група (n = 23)	1-ша група (n = 24)	2-га група (n = 23)
CD3 ⁺ , %	68,7±2,3	56,8±3,1*	54,3±1,5*	60,6±2,9*	62,1±2,1**
CD4 ⁺ , %	40,8±1,6	35,1±1,5*	35,8±1,1*	35,9±2,0	36,9±2,4
CD8 ⁺ , %	26,5±1,5	21,5±0,9*	21,6±0,7*	23,7±0,9	22,8±1,1
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (IPI)	1,56±0,15	1,63±0,25	1,65±0,15	1,52±0,17	1,61±0,73
Ig G, г/л	12,21±0,67	11,07±0,42	11,32±0,41	12,47±0,59	11,60±0,46
Ig M, г/л	1,76±0,21	1,81±0,20	1,89±0,12	1,77±0,24	1,69±0,19
Ig A, г/л	2,57±0,08	2,39±0,15	2,42±0,18	2,54±0,11	2,63±0,21

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою, # — $p < 0,05$ порівняно з таким показником до лікування у цій групі.

Таблиця 3

Динаміка кількості, життєздатності та процентного складу клітин БАЛР у хворих в процесі лікування

Показник	Контрольна група (n=15)	Етапи обстеження					
		до лікування		через 2 тижні		через 2 місяці	
		1-ша група (n=24)	2-га група (n=23)	1-ша група (n=24)	2-га група (n=23)	1-ша група (n=24)	2-га група (n=23)
Загальна кількість у 1 мл БАЛР $\times 10^6$	1,12±0,07	0,89±0,06*	0,91±0,05*	1,46±0,24#	1,21±0,14#	1,31±0,09#	1,23±0,11#
Життєздатність клітин, %	75,2±4,8	62,9±1,9*	63,5±1,3*	69,4±2,1#	72,3±1,4#	72,2±1,7#	70,9±1,3#
АМ, %	87,4±3,9	64,8±2,6*	65,8±1,9*	84,9±1,8#	87,2±2,33#	84,7±3,5#	86,6±1,3#
НГ, %	2,27±0,21	9,98±0,51*	10,51±0,92*	5,17±0,49**	4,91±0,03**	5,23±0,78**	4,61±0,23**
ЛФ, %	10,10±1,72	21,89±1,55*	22,58±1,31*	14,10±2,54#	12,90±1,39#	12,56±2,06#	10,81±1,56#
Е, %	0,80±0,05	4,69±0,21*	4,91±0,42*	1,12±0,15#	0,95±0,67#	1,09±0,17#	1,09±0,51#

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою, # — $p < 0,05$ порівняно з таким показником до лікування у цій групі.

Таблиця 4

Динаміка функціональної активності АМ і НГ у хворих в процесі лікування

Показник	Контрольна група (n=15)	Етапи спостереження					
		до лікування		через 2 тижні		через 2 місяці	
		1-ша група (n=20)	2-га група (n=19)	1-ша група (n=20)	2-га група (n=19)	1-ша група (n=19)	2-га група (n=17)
Адгезивна здатність АМ, %	71,9±3,9	32,6±2,9*	33,1±1,2*	61,8±2,9**	59,6±1,7**	63,6±1,2**	61,6±2,3**
ПФ АМ, %	60,3±2,8	44,2±1,9*	43,9±2,1*	49,6±2,1*	49,4±2,3*	45,6±4,4*	49,6±2,5*
ФЧ АМ, ум. од.	7,4±0,6	3,0±0,2*	3,1±0,3*	4,9±0,3**	5,2±0,3**	4,3±0,5**	5,2±0,5**
НСТ-тест АМ, %	21,9±1,6	43,9±2,7*	43,6±2,4*	38,8±6,7*	42,9±3,6*	36,1±4,8*	37,3±2,2*
ПФ НГ, %	43,8±2,4	24,1±1,9*	24,4±1,5*	29,4±2,0*	35,7±1,8** [§]	28,1±2,7*	35,0±2,1** [§]
ФЧ НГ, ум. од.	7,8±0,4	3,4±0,2*	3,2±0,1*	3,2±0,2*	8,5±0,4** [§]	3,2±0,2*	6,9±0,2** [§]
НСТ-тест НГ, %	12,7±0,4	45,8±1,9*	46,9±1,5*	43,0±4,1*	26,2±3,3** [§]	41,2±2,3*	29,6±2,2** [§]

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з контрольною групою, # — $p < 0,05$ порівняно з таким показником до лікування у цій групі, § — $p < 0,05$ порівняно з 1-ю групою на аналогічному етапі обстеження.

лікування не відрізнявся ($p > 0,05$) від такого контрольної групи.

До початку лікування у хворих 1-ї та 2-ї групи рівень кортизолу плазми крові ((108,6±3,5) та (107,8±3,6) нмоль/л, відповідно) був достовірно меншим такого контрольної групи ((213,0±10,2) нмоль/л). Проведене лікування у хворих 1-ї групи призводило до його достовірного ($p < 0,05$) збільшення як через 2 тижні ((172,5±7,34) нмоль/л), так ще в більшій мірі (до нормальних значень) через 2 місяці — ((204±8,5) нмоль/л). У хворих 2-ї групи вже через 2 тижні лікування практично нормалізувався рівень кортизолу плазми крові ((189,0±12,4) нмоль/л) та залишився на цьому рівні і через 2 місяці ((201 ± 12,3) нмоль/л).

Висновки

Особливістю місцевого імунітету у хворих на персистуючу БА легкого та середньотяжкого перебігу є зниження загальної кількості та життєздатності клітин БАЛР; збільшення питомої ваги ЛФ, НГ та Е за рахунок зменшення кількості АМ; зниження адгезивної здатності АМ, а також зниження здатності до фагоцитозу АМ і НГ на тлі вираженої активації їх кисневозалежного метаболізму.

Базисна терапія салметеролом і беклометазону дипропіонатом у хворих на персистуючу БА легкого та середньотяжкого перебігу сприяє вираженій позитивній динаміці клініко-функціональних показників (ліквідації астматичних нападів та прийому салбутамолу "у разі необхідності", нормалізації ФЗД), тенденції до збільшення кількості Т-супресорів; нормалізації клітинного складу БАЛР; підвищенню адгезивної здатності та фагоцитарного числа АМ, нормалізації рівня кортизолу плазми крові.

У хворих на персистуючу БА легкого та середньотяжкого перебігу поєднання базисної терапії з пероральним прийомом препарату рослинного походження "Фітору" (по 2 таблетки 3 рази на добу на протязі 10 днів) призводить до достовірного збільшення функціональної активності НГ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Фещенко Ю. И.* Основные принципы современного лечения бронхиальной астмы // Укр. пульмонол. журн. — 2000. — № 2 (доп.). — С. 22–24.
2. *Ласица О. И., Ласица Т. С.* Бронхиальная астма в практике семейного врача. — Киев: ЗАТ "Атлант УМС", 2001. — 263 с.
3. *Фещенко Ю. И., Яшина Л. А.* Терапия обострения бронхиальной астмы // Укр. пульмонол. журн. — 2002. — № 2 (доп.). — С. 46–50.
4. *Перцева Т. А., Онищенко Т. С.* Эффективность длительной бронхолитической терапии у больных хроническим обструктивным бронхитом // Укр. пульмонол. журн. — 2002. — № 2. — С. 13–16.
5. *Яшина Л. А.* Астма-контроль — пути достижения // Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 1. — С. 18–22.
6. *Інструкція про діагностику, клінічну класифікацію та лікування бронхіальної астми* // Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІМУНОМОДУЛЯТОРА РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ "ФІТОРУ" В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ПЕРСИСТУЮЧУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ЛЕГКОГО ТА СЕРЕДНЬОТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ

Т. П. Дітковська

Резюме

Стаття присвячена визначенню ефективності базисної терапії (беклометазону дипропіонат, салметерол та, у разі необхідності, салбутамол) у поєднанні з пероральним прийомом імуномодулятора рослинного походження "Фітору" у хворих на персистуючу бронхіальну астму легкого та середньотяжкого перебігу. Встановлено, що використання "Фітору" призводить до достовірного збільшення функціональної активності нейтрофілічних гранулоцитів.

EFFICACY OF IMMUNOMODULATOR "FITOR" IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH MILD AND MODERATE PERSISTENT ASTHMA

T. P. Ditkowska

Summary

The article is dedicated to the evaluation of efficacy of basis therapy (beclometazone dipropionate, salmeterol and, if needed, salbutamol) in combination with oral herbal immunomodulator "Fitor" in patients with mild and moderate persistent asthma. It was established that administration of "Fitor" led to significant increase of functional activity of neutrophilic granulocytes.