

ОЦІНКА ВПЛИВУ ТІОТРОПІУМУ БРОМІДУ НА ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНУ ФРАКЦІЮ СИСТЕМИ СУРФАКТАНТА ЛЕГЕНЬ, РІВНІ ФАКТОРУ НЕКРОЗУ ПУХЛИН- α , ІНТЕРФЕРОНУ- γ , ІНТЕРЛЕЙКІНУ-4, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-6 БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ВМІСТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІІ СТАДІЇ

М.О.Кулинич-Міський, М.М.Островський

ВДНЗУ «Івано-Франківській національний медичний університет»

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТИОТРОПИЯ БРОМИДА НА ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫЕ ФРАКЦИИ СИСТЕМЫ СУРФАКТАНТА ЛЕГКИХ, УРОВНИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-4, ИНТЕРЛЕЙКИНА-6, ИНТЕРФЕРОН- γ , ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ- α БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО СОДЕРЖАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ ІІ СТАДИИ

М.О.Кулинич-Мисський, Н. Н. Островский

ГВУЗ «Івано-Франківський національний медичинський університет»

ESTIMATION OF TIOTROPIUM BROMIDE INFLUENCE ON THE SURFACE-ACTIVE FRACTIONS OF THE LUNG SURFACTANT SYSTEM, LEVEL OF TNF- α , INTERLEUKIN-4, INTERLEUKIN-6, IFN- γ IN BRONCHOALVEOLAR CONTENTS OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OF STAGE ІІ

М.О.Kulynych-Miskiv, M.M.Ostrovskyy

Ivano-Frankivsk National Medical University

Резюме. У роботі наведені дані щодо патогенетичних особливостей імунної відповіді, вмісту фактора некрозу пухлин - α (TNF α), інтерферону- γ (INF γ), інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та системи сурфактанта легень (ССЛ) у процесі лікування хронічного обструктивного захворювання легень. Застосування препарату тіотропіуму броміду (Спірива® "Берінгер Інгельхайм") в комплексному лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень ІІ стадії сприяє швидшому регресу клініко-лабораторної симптоматики, призводить до регресу рівнів TNF α , ІЛ-6, порівняно із хворими, що отримували традиційну терапію. Призначення препарату тіотропіуму броміду - забезпечити більш якісно повноцінне відновлення рівня ІЛ-4 та INF γ у бронхоальвеолярному вмісті у хворих на ХОЗЛ ІІ стадії. Встановлено, що у хворих, які в комплексному лікуванні отримували препарат тіотропіуму броміду, спостерігається більш повноцінне відновлення вмісту поверхнево-активної фракції ССЛ, яке чітко корелює із пролонгацією прийому препарату.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, фактор некрозу пухлин - α , інтерферон- γ , інтерлейкін-4, інтерлейкін-6, система сурфактанта легень, тіотропію бромід.

Резюме. В работе приведены данные по патогенетических особенностях иммунного ответа, содержания фактора некроза опухолей- α , интерферона- γ , интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и системы сурфактанта легких (ССЛ) в процессе лечения хронического обструктивного заболевания легких. Применение препарата тиотропиума бромид (Спирива® "Берингер Ингельхайм") в комплексном лечении хронического обструктивного заболевания легких способствует более быстрому регрессу клинико-лабораторной симптоматики, увеличивает функциональные возможности клеток, фагоцитарного ряда; ведет к уменьшению TNF α и ИЛ-6, по сравнению с больными, получавших традиционную терапию. Назначение препарата тиотропиума бромид обеспечивает более качественно полноценное восстановление уровня ИЛ-4 и INF γ в бронхоальвеолярном содержании у больных ХОБЛ ІІ стадии. Установлено, что у больных, в комплексном лечении получали препарат тиотропиум бромид, имеющееся более полноценное восстановление содержимого поверхностно-активной фракции ССЛ, которое четко коррелирует с пролонгацией приема препарата.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ , интерлейкин-4, интерлейкин-6, система сурфактанта легких, тиотропию бромид.

Summary. In the present study data on the pathogenetic features of immune response, content of TNF α , interferon- γ , interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6) and pulmonary surfactant system in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Application of the drug tiotropium bromide (Spiriva® "Beringer Ingelheim") in treatment of chronic obstructive pulmonary disease contributes to faster regression of clinical and laboratory symptoms, increases the functionality of the cell number of phagocytes, leading to reduction of TNF α and IL-6, compared with patients who received traditional therapy. Prescriptions tiotropium bromide in provides a more qualitative level of full restoration of IL-4 and INF γ bronchoalveolar contents of patients with COPD stage II. Found that in patients who received drug treatment of tiotropium bromide, existing content more normal restoration of surface-active fraction pulmonary surfactant system, which clearly correlates with the prolongation of the drug.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, tumor necrosis factor - α , interferon- γ , interleukin-4, interleukin-6, pulmonary surfactant system, tiotropium bromide.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Одне з важливих місць серед проблем практичної пульмонології посідають хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ). Зокрема, дослідження у різних країнах показують, що дана патологія в середньому діагностується у 4-6% до-

рослої популяції: в 14,2% серед курців, у 6,9% серед тих, хто припинив курити, та у 3,3% серед осіб, які ніколи не курили [5]. За період 2006-2007 років захворюваність на хронічний бронхіт в Україні зросла на 0,51% [2].

Не дивлячись на те, що в розробку методики лікування

ХОЗЛ вкладені великі кошти, дана патологія і далі продовжує залишатися однією з головних причин смертності населення земної кулі.

На даний час існує кілька груп препаратів, які можуть контролювати дане захворювання, знижувати частоту загострень, а значить і модифікувати його перебіг. За результатами дослідження UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) тіотропій (Спірива®) під час лікування пацієнтів із ХОЗЛ продемонстрував тривале покращення функції легень [4]. UPLIFT – це одне з наймасштабніших досліджень в історії ХОЗЛ, до якого було залучено 5993 хворих на ХОЗЛ із 37 країн світу. Протягом 4-х років пацієнти, які застосовували тіотропій, повідомляли про поліпшення якості свого життя, порівняно з початком дослідження. За період лікування у групі, пацієнти якої застосовували тіотропій, було зареєстровано зменшення ризику смерті на 16% (p=0,016) [4]. Встановлено позитивний вплив лікування тіотропієм на виживання навіть після того, коли до аналізу було включено випадки смерті, що сталися після припинення вживання препарату (p=0,034) [3]. Дослідження UPLIFT засвідчило, що тіотропій запобігає загостренню хвороби, суттєво зменшує кількість випадків загострення хвороби. Крім того, тіотропій значно зменшує ризик загострення хвороби з подальшою госпіталізацією (співвідношення ризиків 0,86; (p<0,002) порівняно з контрольною групою [4].

На нашу думку, ефективність лікування будь-якої патології залежить від глибокого знання всіх ланок її патогенезу. Власне тому вивчення складних та мультисистемних процесів, котрі відбуваються в організмі при хронічному обструктивному захворюванні легень, особливостей формування локального регенераторно-відновного потенціалу, разом із покращенням комплексної медикаментозної корекції, шляхом використання препарату тіотропіуму броміду (Спірива® “Берінгер Інгельхайм”) із характерними для нього впливами, є актуальним і буде сприяти розвитку сучасної науки та покращенню надання медичної допомоги населенню.

Метою даного дослідження є оцінка впливу препарату – тіотропіуму броміду (Спірива® “Берінгер Інгельхайм”), як елемента комплексної терапії, на динаміку рівнів TNFα, INFγ, IL-4, IL-6 та систему сурфактанта легень бронхоальвеолярного вмісту в хворих на ХОЗЛ II стадії.

Матеріал і методи

Обстежено 11 хворих на ХОЗЛ II стадії. Верифікацію діагнозу та його формулювання проводили згідно з матеріалами наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007р. - “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія” [1]. Дослідження проводили до початку та на 180 день лікування із використанням загальноприйнятих схем терапії у поєднанні з препаратом тіотропіум бромід (Спірива® “Берінгер Інгельхайм”). Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб (ПЗО) без наявних ознак захворювань респіраторно-вентиляційного тракту та іншої патології внутрішніх органів.

Матеріалом дослідження був бронхоальвеолярний змив, який отримували з урахуванням локалізації запального ураження легень при проведенні фібробронхоскопії (ФБС) за методикою Clements (1967р.) у модифікації Ramires (1980р.). Рівень TNFα, INFγ, IL-4, IL-6 визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі “StatFax 303 Plus” за допомогою реагентів “ПроКон” (ТЗОВ “Протеїновий контур”, Росія) в бронхоальвеолярній рідині, яку отримували при проведенні фібробронхоскопії за означеною вище ме-

Таблиця 1. Зміна рівня IL-6, IL-4, IFN-γ та TNFα (пг/мл) у бронхоальвеолярному вмісті в процесі лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II стадії, (M±m)

Показники	Групи обстежених			p
	ПЗО, n=15	До лікування, n=11	Після лікування, n=11	
IL-6	46,98±3,23	184,28±5,75	54,18±2,96	<0,05
IL-4	9,29±0,23	2,99±0,21	8,86±0,32	<0,05
IFN-γ	1,28±0,11	0,59±0,06	1,18±0,01	<0,05
TNFα	18,26±1,74	36,29±0,14	19,67±0,41	<0,05

Примітка: p – достовірність різниці параметрів між показниками до лікування та після проведеного лікування

тодікою. Для вивчення ССЛ використовували прилад типу торсійних ваг Вільгельмі-Люгмера.

Результати та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що у здорових осіб рівень у бронхоальвеолярному вмісті TNF-α становив: (18,26±1,74) пг/мл, IFN-γ - (1,28±0,11) пг/мл, IL-4 - (9,29±0,23) пг/мл, IL-6 – (46,98±3,23) пг/мл.

При помірному ступені тяжкості ХОЗЛ за умови розвитку фази загострення нами встановлено достовірне збільшення рівнів TNF-α у бронхоальвеолярному вмісті на 48,91% (p<0,05), порівняно з показниками групи контролю (табл. 1). Для ХОЗЛ II стадії показовим є встановлений нами дефіцит IFN-γ, який до початку лікування був понижений на 46% у порівнянні з групою ПЗО, де даний показник становив (1,28±0,11) пг/мл (p<0,05) (табл. 1). Як впливає з проведених нами досліджень, рівень IL-4 у хворих на ХОЗЛ II-ої стадії до початку лікування у фазі загострення був у 3,1 рази (p<0,05) нижчий від значення аналогічного показника в групі ПЗО (табл. 1). Хочемо особливо підкреслити, що характерною ознакою ХОЗЛ II стадії було виявлене нами надзвичайно різке наростання титрів IL-6 у бронхоальвеолярному вмісті: даний показник достовірно зріс на момент госпіталізації в 3,92 рази, порівняно з показниками групи контролю (p<0,05) (табл. 1).

Отримані нами дані свідчать про порушення локальної імунної відповіді, ендобронхіальних факторів неспецифічної резистентності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень уже в II стадії. У процесі дослідження показано участь імунних процесів як, власне, у патогенезі, так і в механізмах дестабілізації та генерації фази загострення досліджуваної патології.

Величина змін імунної реактивності: порушення місцевої бар’єрної функції респіраторно-вентиляційного тракту, стійкого дисбалансу в цитокіновому каскаді з перевагою прозапальних та депресією протизапальних трансмітерів та ендогенних інтерферонів у бронхоальвеолярному вмісті, корелює з маніфестацією клінічної симптоматики.

Аналіз отриманих результатів (табл. 2) виявив зміни вмі-

Таблиця 2. Вміст поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень (мкмоль/л) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II стадії у фазі загострення, (M±m)

Показник	Групи обстежених		
	ПЗО, n=15	До лікування, n=11	Після лікування, n=11
Вміст поверхнево-активної фракції ССЛ	10,78±0,55	5,84±0,13	9,54±0,55

Примітка: p – достовірність різниці параметрів між показниками до лікування та після проведеного лікування

ту поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень порівняно з даними в ПЗО ($p < 0,05$), які полягали в констатації факту, що розвиток фази загострення при II стадії ХОЗЛ достовірно супроводжується зменшенням вмісту поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень.

У цілому у хворих на досліджувану патологію відзначалася тенденція до достовірного зменшення в 1,84 рази вмісту поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень, порівняно зі групою ПЗО ($p < 0,05$), що, ймовірно, пов'язано з виснаженням клітинного компоненту.

Отримані результати показують, що за умови дестабілізації запального процесу в бронхах, тобто розвитку фази загострення ХОЗЛ, відбувається виснаження сурфактанта легень за рахунок її поверхнево-активної фракції, яке, ймовірно, необхідно розцінювати як наслідок дисбалансу функції альвеолярних макрофагів – клітинного компоненту, а саме її клітинного компоненту сурфактантної системи. Тривале перевантаження альвеолярних макрофагів та макрофагів повітряноносних шляхів антигенними стимулами та продуктами як локального, так і системного запального процесу при ХОЗЛ інгібує ланцюг утилізації відпрацьованого сурфактанта, що, у свою чергу, не дає пневмоцитам II типу субстрату для відновлення його активної форми. Наслідком даних порушень є розлади захисних бар'єрних та антиателектатичних механізмів дихальних шляхів.

Вищеперелічені аспекти динаміки поверхнево-активної фракції системи сурфактанта легень та їх залежність від розвитку фази загострення ХОЗЛ II стадії наводять на думку про необхідність застосування вже з ранніх стадій у комплексному лікуванні лікарських засобів, які поряд із усуненням явищ бронхоконстрикції та запалення були би здатні мінімізувати кількість дестабілізацій та загострень перебігу хвороби.

У процесі проведення нами терапії за умови використання у комплексному лікуванні препарату тіотропій бромід (Спірива® “Берінгер Інгельхайм”) курсом 180 днів нами зафіксовано наступні позитивні тенденції. Так, при визначенні на момент завершення медикаментозної корекції рівень TNF α , набувши максимально позитивних і близьких до норми значень, достовірно зменшився в 1,85 рази ($p < 0,05$) (табл.1).

Опрацювання отриманих результатів виявило, що найбільш ефективним було призначення тіотропій броміду курсом 180 днів у комплексній терапії. При визначенні на момент завершення лікування даний показник, набувши максимально позитивних змін, достовірно збільшився в 2,0 рази ($p < 0,05$), що було лише на 7,8% ($p < 0,05$) нижче від значень у пацієнтів контрольної групи.

Зі сторони динаміки ІЛ-4 у процесі спостереження при використанні тіотропій броміду хворими на ХОЗЛ II стадії, нами виявлено зміни наступного характеру (табл. 1). На

момент завершення лікування рівень ІЛ-4 бронхоальвеолярного вмісту зріс в 2,96 рази ($p < 0,05$). Зафіксоване нами достовірно зростання рівнів ІЛ-4 з тенденцією до максимального наближення до значень у групі контролю, є позитивним свідченням ефективності проведеної терапії.

Слід підкреслити, що, на нашу думку, проміною ознакою дієвості пролонгованого прийому препарату тіотропій бромід є чітко виражена позитивна динаміка зі сторони ІЛ-6 бронхоальвеолярного вмісту в хворих на ХОЗЛ II стадії. Рівень ІЛ-6 бронхоальвеолярного вмісту після проведеного лікування, максимально наблизившись до даних групи контролю (табл. 1), достовірно зменшився в 3,4 рази ($p < 0,05$).

Нами відзначалася виражена компенсація поверхнево-активної фракції ССЛ. На час завершення спостереження даний показник зріс в 1,63 рази, порівняно зі значеннями до початку лікування ($p < 0,05$), максимально наблизившись до значень у групі контролю (табл. 2).

Висновки

Підсумовуючи отримані нами в процесі дослідження дані, слід зазначити, що комплексне лікування із застосуванням тіотропій броміду, мало більш виражений ефект щодо корекції прозапальних і протизапальних інтерлейкінів та інтерферону. Пролонгування застосування вказаного препарату терміном до 180 днів у комплексній терапії хворих на ХОЗЛ II стадії сприяло максимальному відновленню до фізіологічних значень досліджуваних трансмітерів запального процесу та максимальній компенсації однієї з ключових функціональних ланок роботи та бар'єрних механізмів легень – системи сурфактанта.

Література

1. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія”.
2. Резолюція IV з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України [Текст]: інформаційний лист / Інститут фтизіатрії та пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України.- Київ, 2008. – 2с. [Резолюція]
3. Фещенко Ю. І. Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання / Ю. І. Фещенко // Нова медицина – 2005. – №1 – С. 18-20.
4. Decramer M. Clinical Trial Design Considerations in Assessing Long-Term Functional Impacts of Tiotropium in COPD^ The UPLIFT Trial / Mark Decramer, M. D. Bartolome Celli, Donald P. Tashkin, Romain A. Pauwels, Deborah Burkhart, Cara Cassino, and Steven Kesten // Eur Respir J April 2008. - Vol. 31. – P. 742-750.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?l=2&l2=1&intId=989> 2008. (Accessed 17 July 2009).

Одержано 19.04.2010 року.