

УДК: 616.223.002+616-071-059+547.914+576.8.007.3+616.24-073.173

Кулинич-Міськів М.О., Малофій Л.С., Островський М.М., Дельцова О.І., Зубань А.Б., Кулинич Г.Б., Савеліхіна І.О., Варунків О.І., Корж Г.З., Бондаренко Т.Я., Ратій О.В.

Порівняльний аналіз рівнів фактору некрозу пухлин- α бронхоальвеолярного вмісту в процесі комплексного лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із включенням препарату тіотропій бромідКафедра внутрішньої медицини №3 з курсом професійних хвороб (зав. каф. – проф. М.М.Островський)
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. У роботі наведені дані щодо патогенетичних особливостей імунної відповіді та вмісту фактора некрозу пухлин - α (TNF α) у процесі лікування хронічного обструктивного захворювання легень II стадії. Рівні TNF α бронхіального вмісту вивчалися у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Контрольна група складалася із 15 практично здорових осіб. Дослідження проводилося до початку та на 30, 60 та 180 день лікування із використанням поєднання загальноприйнятих схем терапії та селективного М3-холінолітика – тіотропіуму броміду (Спірива® “Берінгер Інгельхайм”). Отримані нами дані свідчать про значне підвищення рівнів TNF α бронхоальвеолярного вмісту у пацієнтів хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Застосування препарату тіотропію броміду в комплексному лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень сприяє швидшому регресу клініко-лабораторної симптоматики, збільшує функціональні можливості клітин фагоцитарного ряду; веде до зменшення TNF α , порівняно із хворими, що отримували традиційну терапію.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, фактор некрозу пухлин - α , тіотропію бромід.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Одне з чільних 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% дорослої популяції: в 14,2% серед курців, у 6,9% серед тих, хто припинив курити та у 3,3% серед осіб, які ніколи не курили [1]. За період 2006-2007 років захворюваність хронічним бронхітом в Україні зросла на 0,51% [2]. Згідно із сучасними даними в нашій державі середня кількість хворих цією патологією складає 10-14% від дорослого населення, а це близько 3 мільйонів людей [3]. Безсумнівно, ХОЗЛ є тютюном не лише для медиків та вражених цією недугою осіб, але й для суспільства в цілому.

Не дивлячись на те, що в розробку методики лікування ХОЗЛ вкладені великі кошти, воно все ж 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 приймали тіотропій, повідомляли про поліпшення якості свого життя, порівняно з початком дослідження. За період лікування у групі, пацієнти якої приймали тіотропій, було зареєстровано зменшення ризику смерті на 16% ($p=0,016$) [3]. Встановлено позитивний вплив лікування тіотропієм на виживання навіть після того, коли до аналізу було включено випадки смерті, що сталися після припинення вживання препарату ($p=0,034$) [4]. Дослідження UPLIFT засвідчило, що тіотропій запобігає загостренню хвороби в середньому на

4,1 міс ($p<0,001$), суттєво зменшує кількість випадків загострення хвороби у перерахунку на пацієнто-роки (14%; $p<0,001$). 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 ХОЗЛ, особливостей формування локального регенераторно-відновного потенціалу, разом із покращенням комплексної медикаментозної корекції, шляхом використання препарату тіотропію броміду із характерними для нього впливами, є актуальним і буде сприяти розвитку сучасної науки та покращення надання медичної допомоги населенню.

Рядом наукових праць [5, 6] відзначено, що в патогенезі формування ХОЗЛ має значення TNF α . Його описали в 1975 році як розчинний фактор, який опосередковує цитотоксичну протипухлинну активність [Carswel E. et al., 1975]. На думку J. Ortaldo et al. (1986), TNF відноситься до родини літичних факторів імунної системи. Встановлено, що додавання антитіл до TNF α зменшує інгібуючу дію макрофагів на продукцію бактеріальної ДНК. TNF α і сам по собі здатний інгібувати розвиток ряду патогенів [Shemer-Anvi K. Et al., 1989]. Ультроструктурний аналіз виявив, що інгібування росту мікроорганізмів може частково реверсувати при одночасному додаванні TNF α і моноклональних антитіл до IFN- γ , що підкреслює роль останнього, як медіатора прогнімікробної дії TNF α . І власне тому в умовах дефіциту IFN- γ , високі рівні TNF α не впливають на елімінацію збудника. Надмірна кількість TNF α , опосередковано через IL-11, активує проліферацію основних клітин сполучної тканини, сприяючи неоколагенезу, а також підвищує адгезивну здатність лімфоцитів стосовно ендотелію судин і реактивує фагоцитарну активність фібробластів та епітеліальних клітин [7,8].

Метою даного дослідження є оцінка впливу препарату – тіотропіуму броміду (Спірива® “Берінгер Інгельхайм”) як елемента комплексної терапії на динаміку рівнів TNF α бронхоальвеолярного вмісту в хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 60 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” [9]. Дослідження проводили до початку та на 30, 60 день лікування із використанням загальноприйнятих схем терапії (згідно зі стандартами передбаченими наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007р.) у поєднанні з препаратом тіотропіум бромід (Спірива® “Берінгер Інгельхайм”). Для вивчення ефективності використання запропонованих нами програм лікування ХОЗЛ II стадії всі обстежені були розподілені на групи залежно від призначеного їм лікування. I-а група порівняння складалася з 20 хворих, котрі лікувалися за загальноприйнятими

методиками, без використання холінолітика тривалої дії. II-а група – 41 хворих, котрі додатково отримували препарат тіотропію бромід: інгаляційно 18 мкг, 1 раз на добу, курсом 30 днів. III-я група – 19 хворий, котрі додатково отримували препарат тіотропію бромід: інгаляційно 18 мкг, 1 раз на добу, курсом 60 днів. 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 TNF α 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 вказаною вище методикою.

Результати дослідження та їх обговорення

Застосування загальноприйнятих схем терапії без використання холінолітика тривалої дії у 20 хворих на ХОЗЛ (I-а підгрупа дослідження) сприяло певній клінічній ефективності лікування. Так у даного контингенту пацієнтів вже на кінець 1-го тижня лікування відзначалося зниження температури тіла, зник озноб. До 8-10 дня лікування в усіх хворих зникало виділення слизисто-гнійного харкотиння. Але, слід відзначити, що кашель або покашлювання, більше вранці, зберігалися до 14 дня лікування у 60,0% хворих I-ої групи дослідження.

Типовим для хворих, котрі лікувалися за загальноприйнятими схемами, було те, що і через 7-10 днів від початку лікування у них зберігалася загальна слабкість, швидка втомлюваність, пітливість, зниження апетиту. Вказана симптоматика свідчить про наявність у них інтоксикаційного синдрому. Про збереження запально-інтоксикаційного синдрому в пацієнтів даної підгрупи свідчили й результати дослідження периферійної крові на 7 день від початку лікування. У 20,0% хворих зафіксовано незначний лейкоцитоз (9-10 тисяч $\times 10^9$ /л), а в 35,0% – розвинулась нерізка лейкопенія (3-4 тисяч $\times 10^9$ /л). У 40,0% пацієнтів при обстеженні на 7 день лікування спостерігалось ШОЕ більше 15 мм/год.

Фізикальні зміни при обстеженні легень (ослаблення дихальних шумів, подовження фази видиху, наявність поодиноких сухих свистячих та дзижкачих хрипів) зберігалися до 10 дня лікування у 74,0% обстежених даної підгрупи дослідження. Причому 60,0% пацієнтів були виписані з залишковими фізикальними змінами у вигляді ослабленого везикулярного дихання з жорстким відтінком, коробковий відтінок перкуторного звуку. Для I-ої групи обстежених було характерним збереження задишки при фізичних навантаженнях у 66,7% хворих протягом 10 днів від початку лікування, а у 53,3% хворих вона зберігалася і після його завершення.

Аналіз даних фібробронхоскопії до початку лікування у 60 пацієнтів із ХОЗЛ встановив, що переважно ідентифікувалося яскраво виражене катаральне запалення - у 48,8% хворих та гнійне запалення у 28,8% обстежених. Інколи зустрічалось помірне катаральне запалення у 12,8% пацієнтів, а у 6,4% обстежених встановлено наявність атрофії слизової оболонки бронхів; структура слизової оболонки бронхів була близькою до нормальної – у 3,2% хворих.

При проведенні 20 хворим I-ої групи на 30 добу повторної ФБС переважно ($p < 0,05$) ідентифікувалося вірне катаральне запалення у 60,0%, а також зустрічалася виражена катаральна форма запалення у 40,0% пацієнтів.

Застосування комплексної терапії, до складу якої входив препарат тіотропію бромід, дозволило досягти наступних

клінічних результатів. Уже на 4-5 добу від початку лікування нормалізувалася температура тіла. Лише у 12,5% хворих II-ої групи температура зберігалася на рівні 37-38°C. Хочемо зазначити, що до 7 доби від початку лікування у 43,7% хворих II-ої групи сухий кашель змінювався на продуктивний із виділенням харкотиння серозно-слизового характеру, а у 31,3% – минав повністю. Окрім цього на 5-6 добу лікування покращувався загальний стан пацієнтів, про що свідчили поява апетиту, підвищення загальної активності. Швидка втомлюваність та пітливість зберігалися у 18,7% хворих II-ої групи.

Аналіз гемограми на 7 добу від початку лікування засвідчив збереження запально-інтоксикаційного синдрому лише в 12,5% хворих II-ої групи. Причому, необхідно вказати, що у порівнянні із I-ою групою ми не фіксували у хворих II-ої групи виражених зсувів у бік лейкопенії з відносним лімфоцитозом. На відміну від хворих на ХОЗЛ, пролікованих за базовими схемами без використання холінолітика тривалої дії, на 7 день ми спостерігали збільшення показників ШОЕ вище 15 мм/год тільки у 25,0% хворих II-ої групи. Фізикальні зміни при обстеженні пацієнтів (ослаблення дихальних шумів, подовження фази видиху, наявність поодиноких сухих свистячих та дзижкачих хрипів) зберігалися до 10 дня лікування у 50,0% хворих II-ої групи.

У 50,3% хворих II-ої групи на 30 добу лікування зберігалася задишка при фізичних навантаженнях, а у 43,8% хворих II-ої групи цей симптом залишався й після лікування, що свідчило про наявність легеневої недостатності у хворих і необхідність додаткової постійної медикаментозної корекції цього стану. Спірометричні дослідження, здійснені на момент поступлення та завершення лікування, підтвердили наявність факту малозворотніх порушення зовнішнього дихання за обструктивним типом, переважно на рівні бронхів дрібного та середнього калібру.

Окремо хочемо відзначити отримані нами дані при проведенні 41 пацієнтам II-ої групи ФБС на 30 день від початку лікування. Ми встановили достовірне зменшення ($p < 0,05$) частки вираженої катаральної форми запалення до 31,3% у осіб II-ої групи, що було відповідно у 1,9 рази меншим, ніж серед пацієнтів, що отримували загальноприйнятій схемі терапії. Натомість серед обстежених II-ої групи зросла частка помірного катарального запалення відповідно до 68,8%.

У процесі проведення терапії у III-ій групі з використанням препарату тіотропію броміду курсом 60 днів спостерігалася нормалізація температури тіла, у 31,3% хворих спостерігався продуктивний кашель з виділенням слизового харкотиння, а у 68,7% - зник повністю. Фізикальні зміни при обстеженні легень (подовження фази видиху, наявність поодиноких сухих свистячих хрипів) зберігалися до 35 дня лікування у 45,0% обстежених даної групи. Збереження задишки при фізичних навантаженнях було характерним у 56,7% хворих протягом 35 днів від початку лікування, а у 23,3% хворих вона зберігалася і після його завершення. Аналіз гемограми на 60 добу від початку лікування засвідчив зникнення ознак запально-інтоксикаційного синдрому в 75,5% хворих III-ої групи.

Отримані нами результати свідчать про вищу якість комплексного лікування хворих на ХОЗЛ II стадії із використанням препарату тіотропію броміду в співставленні із групою, де він не застосовувався. Використання препарату тіотропію бромід при лікуванні хворих на ХОЗЛ II стадії проявилось також швидшим регресом клінічної симптоматики патології, позитивно якісними змінами даних спірографії та лабораторної динаміки.

Аналіз отриманих результатів (табл. 1) виявив досто-

Таблиця 1. Динаміка рівнів TNF α бронхоальвеолярного вмісту (мг/мл) в процесі лікування хронічного обструктивного захворювання легень, (M \pm m)

Підгрупа дослідження	Рівні TNF α бронхоальвеолярного вмісту		p
	до лікування	після лікування	
I, n=71		34,65 \pm 0,19	< 0,05
II, n=41	36,29 \pm 0,14	27,40 \pm 0,39	< 0,05
III, n=29		23,10 \pm 0,23	< 0,05
ПЗО, n=15	18,26 \pm 1,74		< 0,05

вірні зміни рівнів TNF α бронхоальвеолярного вмісту при ХОЗЛ, порівняно із даними у ПЗО (p<0,05). У цілому в хворих на досліджувану патологію відзначалася тенденція до двократного збільшення рівнів TNF α бронхоальвеолярного вмісту до (36,290,14) мг/мл (p<0,05).

У процесі проведення нами терапії у I-й групі не спостерігалася суттєвого зниження TNF α в бронхоальвеолярному вмісті до рівнів контролю (табл. 1). За умови використання у комплексному лікуванні хворих II-ої групи препарату тіотропій бромід, нами спостерігалася більш виражене зменшення рівнів TNF α бронхоальвеолярного вмісту (p<0,05), ніж у групі порівняння (див. табл. 1). Так, на момент завершення медикаментозної корекції він, набувши позитивної динаміки значень, склав (27,40 \pm 0,39) мг/мл (p<0,05) після 30-денного лікування. Проте, максимально позитивні тенденції щодо зниження рівнів TNF α у бронхоальвеолярному вмісті нами достовірно зафіксовані у III групі, де його вміст на 60 добу зменшився у 1,57 рази (p<0,05) склав (23,10 \pm 0,23) мг/мл.

Наведені нами дані свідчать, що комплексне лікування із застосуванням препарату тіотропію броміду мало більш виражений ефект щодо зменшення TNF α в бронхоальвеолярному вмісті, порівняно з традиційною терапією, при якій не відбувалося чіткої нормалізації досліджуваного параметра. Застосування препарату тіотропію броміду, у комплексній терапії хворих на ХОЗЛ сприяло набагато кращій нормалізації одного з ключових цитокінів – TNF α , причому позитивні ефекти наростали при пролонгації прийому препарату. Такий виразний вплив використання даного середника, як складової комплексного лікування, на регрес клінічної симптоматики, лабораторно-інструментальних характеристик при ХОЗЛ, на нашу думку, пояснюється рядом плейотропних ефектів, в основі яких, безсумнівно, лежить холінолітичний механізм.

Пряма протизапальна дія тіотропію зумовлена зниженням експресії M3-рецепторів, внаслідок чого зменшується утворення ацетилхоліну, хемотаксис нейтрофілів і продукція лейкотрієну B4 [10]. Холінолітики регулюють деякі клітинні функції, секрецію, активність миготливого епітелію, його проліферацію і диференціацію, міжклітинну взаємодію, продукцію цитокінів і медіаторів запалення [11].

Висновки

1. Перебіг та прогресування ХОЗЛ супроводжується зростанням TNF α в бронхоальвеолярному вмісті, яка зберігається в процесі лікування.

2. Призначення препарату тіотропію бромід при комплексному лікуванні ХОЗЛ, поряд із покращенням клініко-лабораторних проявів, забезпечує достовірне зменшення рівнів TNF α в бронхоальвеолярному вмісті, яке залежить від тривалості використання тіотропію і є проявом протизапальної активності даного середника.

Перспективність подальших досліджень полягає у визначенні впливу тіотропію броміду на показники неспецифічного імунного захисту: лізоциму, секреторного IgA та системи сурфактанту легень.

Література

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, Updated 2008. Available from: <http://www.goldcopd.com/>.
2. Резолюція IV з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України (20-22 жовтня 2008р., м. Київ).
3. Фещенко, Ю. І. Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання [Текст] / 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. / M. Decramer, B. Celli, D. P. Tashkin, R. A. Pauwels, D. Burkhart, C. Cassino, and S. Kesten // Eur Respir J April 2008; 31: 742-750.
5. Йерег, Л. Клиническая иммунология и аллергология: Пер. с нем. [Текст] - М.: Медицина, 1990. - Т.1. - 528с.
6. Дранник, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. [Текст] / Г.Н. Дранник // – Одесса: Астро Принт, 1999. – 604 с.
7. Gombert, W. Fibroblasts prevent apoptosis of IL-2-deprived T-cells without inducing proliferation: a selective effect on Bcl-x1 expression / W. Gombert, N. Borthwick, D. Wallace [et al.] // Immunology. - 1999. – Vol. 96, №3. – P. 397-404.
8. Akira, I. Hormonal control of the production of interleukine 8 and catabolism of extracellular matrix and rabbit uterine cervical fibroblasts / Akira I., Kaisuke I., o Takashi S, Yo M // Connect. Tissue. - 2004. – №10. – P.8-11.
9. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія”.
10. Barnes, J. Peter Distribution of Receptor Targets in the Lung // The Proceedings of the American Thoracic Society.- 2004.-№1.-P.345-351.
11. Яшина, Л.А. Сравнительная характеристика эффективности и безопасности комбинированных бронхолитиков: ипратропия бромид + фенотерол и ипратропия бромид + салбутамол // Здоров'я України.- 2006.-№21(154).-С.1-7.

Кулинич-Миськів М.О., Малофій Л.С., Островський Н.Н., Дельцова А.И., Зубань А.Б., Кулинич Г.Б., Савелихина И.О., Варунків А.И., Корж Г.З., Бондаренко Т.Я., Ратій О. В.

Сравнительный анализ уровня фактора некроза опухолей - α бронхоальвеолярного содержимого в процессе комплексного лечения больных хроническим обструктивным заболеванием легких с включением препарата тиотропий бромид

Резюме. В работе приведены данные о патогенетических особенностях иммунного ответа и содержания фактора некроза опухолей - α (TNF- α) в процессе лечения хронического обструктивного заболевания легких II стадии. Применение препарата тиотропиума бромид (Спиривы® “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 , по сравнению с больными, получавшими традиционную терапию.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, фактор некроза опухолей - α , тиотропия бромид.

Kulynych-Miskiv M.O., Malofii L.S., Ostrovskiy N.M., Deltsova O.I., Zuban A.B., Kulynych G.B., Savelikhina I.A., Varunkiv O.I., Korzh G.Z., Bondarenko T.J., Rapii O.I.

Comparative Analysis of Levels of Tumor Necrosis Factor- α Bronchoalveolar Content in the Complex Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with the Inclusion of Drug Tiotropium Bromide

Summary. In work data about the pathogenetic features in the TNF α of immune response and the content of tumor necrosis factor- α treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Application of drug tiotropium bromide (Spiriva® “Boehringer Ingelheim”) in the complex treatment of chronic obstructive pulmonary disease promotes faster relief of clinical and laboratory symptoms, increases the functionality of a number of phagocytic, compared with patients who received cells, leading to reduction of TNF α traditional therapy.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium bromide, tumor necrosis factor- α .

Надійшла 16.01.2012 року.