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

Кулинич-Міськів М.О.

Модифікація перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ): вплив тіотропію броміду на локальну імунну відповідь слизової оболонки бронхів

Кафедра фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб (зав. каф. – проф. М.М.Островський)
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Системне запалення є однією з ланок патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Втім рівень багатьох молекулярних маркерів у одних і тих же хворих в динаміці (у різні фази патологічного процесу) практично не вивчалась.

У роботі наведені дані щодо патогенетичних особливостей локальної імунної відповіді та вмісту лізоциму та секреторного імуноглобуліну класу А бронхоальвеолярного вмісту в процесі лікування хронічного обструктивного захворювання легень II стадії. Застосування препарату тіотропію броміду (Спірива® "Берінгер Інгельхайм") в комплексному лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень сприяє швидшому регресу клініко-лабораторної симптоматики, збільшує функціональні можливості клітин фагоцитарного ряду; веде до нормалізації вмісту лізоциму та секреторного імуноглобуліну класу А порівняно із хворими, що отримували традиційну терапію.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, лізоцим, секреторний імуноглобулін класу А, тіотропію бромід.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) відносяться до найбільш поширених захворювань людини і є важливою медичною та соціально-економічною проблемою сучасності /Матер. Європейського респіраторного конгресу, Відень 2012р./

За останні роки значний масштаб забруднення атмосфери викидами автотранспорту та промисловості, тютюнопаління, незадовільні соціально-побутові умови, зростання кількості осіб із генетичною детермінацією патології органів дихання сприяли лавиноподібному збільшенню числа випадків ХОЗЛ легень в Україні [1].

Не дивлячись на те, що розробку методики лікування ХОЗЛ вкладені великі кошти, воно все ж і далі продовжує залишатися однією з головних причин смертності населення земної кулі.

У зв'язку з цим нам видається актуальним приділити увагу низці не досліджених вагомих аспектів формування, перебігу та прогресування патологічного процесу при ХОЗЛ та в цьому контексті розглянути можливість медикаментозної патогенетично обгрунтованої корекції виявлених порушень за допомогою використання селективного М3-холінолітика – тіотропію броміду (Спірива® "Берінгер Інгельхайм").

Відомо, що одним із провідних специфічних компонентів ендобронхіального захисту є sIgA, який відіграє важливу роль у захисті респіраторного тракту. Даний фактор синтезують плазматичні клітини, які концентруються навколо бронхіальних залоз, тому вміст sIgA в бронхіальному слизі значно вищий у проксимальних відділах бронхіального дерева [2]. Для sIgA характерною є протимікробна дія, він зменшує адгезію мікроорганізмів до слизової оболонки, потенціює впливи лізоциму і лактоферину, антитілозалежну клітинну цитотоксичність, запобігає розмноженню вірусів, перешкоджає утворенню автоантитіл [3]. Відомим є факт, що недостатність sIgA при патології органів дихання призводить до активації патогенних мікроорганізмів [3].

Гуморальні фактори місцевого захисту трахео-бронхіального дерева представлені бактерицидними речовинами, лізоцимом і лактоферином, інтерфероном, інгібіторами протеїназ, комплементом [4]. Наукові дослідження свідчать, що основними джерелами лізоциму є нейтрофіли, альвеолярні макрофаги, бронхіальні залози [5]. Розщеплюючи полісахаридну частину клітинної мембрани, викликаючи лізис бактерій, регулюючи хемотаксис нейтрофілів і продукцію ними токсичних кисневих радикалів, збільшуючи швидкість поглинання бактерій і проліферацію лімфоцитів, лізоцим регулює інтенсивність запальних реакції і впливає на фагоцитоз, що є вкрай важливим для розвитку й пролонгації фази ремісії перебігу ХОЗЛ [4]. Станом на сьогодні доведено, що у фазу загострення хронічного обструктивного захворювання спостерігається суттєве зниження рівня лізоциму [6], проте залишається невивченим динаміка даного показника у фазу ремісії та вплив базових схем терапії на його відновлення.

Метою дослідження є оцінка впливу препарату – тіотропію броміду (Спірива® "Берінгер Інгельхайм"), як елемента комплексної терапії, на динаміку рівнів лізоциму та sIgA бронхоальвеолярного вмісту в хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 61 хворого 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" [7]. 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 в залежності 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 – 20 хворих, 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 (1967 р.) у модифікації Ramires (1980 р.). Визначення активності лізоциму бронхоальвеолярного вмісту проводили за методом О.В. Бухаріна (1974), з використанням добової культури Micrococus lysodeicticus, яку виро-щували при 37 градусах Цельсія на м'ясопептонному агарі та змивали 1/15М фосфатним буфером pH=6,2. Отриману бактеріальну суміш стандартизували на фотоелектрокалориметрі по лівому барабані до оптичної щільності 0,66. У дослідну пробірку наливали 0,4 мл фосфатного буферу, 0,1 мл досліджуваного субстрату та 2,0 мл стандартизованої суміші мікрококу. Отриману суміш інкубували протягом 30 хвилин при 37,0 градусах Цельсія, після чого вимірювали оптичну щільність на фотоелектрокалориметрі по правому барабані в куветі N2 із зеленим світлофільтром. По отриманих даних у калібрувальних таблицях знаходили показник концентрації лізоциму.

Визначення рівня sIgA бронхоальвеолярного вмісту проводили біохімічним методом за Mancini у модифікації Е.Г. Ларенко і М.П. Кравченко [8]. Принцип методу полягає у фракціюванні білків сироватки крові органічними розчинниками і буферними розчинами. Утворені білково-буферні комплекси змінюють фотоелек-

тричну густину середовища, завдяки чому на фотоелектроколориметрі виводяться показники, що характеризують вміст досліджуваного показника.

Таблиця 2. Динаміка рівнів sIgA (г/л), рівнів лізоциму (мг/мл) у бронхоальвеолярному вмісті у процесі лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II стадії, (M±m)

Показник	ПЗО, n=15	До лікування n=61	Після лікування			p_1	p_2	p_3
			Група I, n=20	Група II, n=41	Група III, n=20			
sIgA (г/л)	2,15±0,08	1,27±0,08	1,57±0,07	1,89±0,09	2,07±0,11	>0,05	<0,05	<0,05
Лізоцим (мг/мл)	11,16±0,87	5,49±0,15	8,27±0,20	8,63±0,13	10,58±0,15	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки: p_1 – достовірність різниці параметрів між показниками до лікування та після проведеного лікування; p_2 – достовірність різниці показників між групами хворих; p_3 – достовірність різниці параметрів між групами хворих та контролем

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені дослідження ендобронхіальних факторів неспецифічної резистентності встановили, що вміст sIgA в бронхоальвеолярному вмісті значно різнився у хворих із ХОЗЛ II стадії у фазі загострення, порівняно з даними контрольної групи, зокрема нами зафіксовано зменшенням рівня sIgA в бронхоальвеолярному вмісті обстежених пацієнтів в 1,69 рази, порівняно з групою ПЗО ($p<0,05$) (табл. 1). Зміни, виявлені нами, є свідченням наростання ознак вторинного імунодефіциту.

Нами встановлено, що у хворих на ХОЗЛ II стадії є тенденція до зменшення лізоциму бронхоальвеолярного вмісту (табл. 1), який при розвитку фази загострення зменшувався в 1,92 рази ($p<0,05$), порівняно з рівнем у ПЗО (11,16±0,87) мг/мл.

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

Аналіз отриманих даних свідчить, що в процесі терапії без використання селективного М3-холінолітика тривалої дії (I група хворих) на фоні позитивних тенденцій все ж не спостерігалося повного відновлення вмісту sIgA до рівнів контролю (табл. 2). Так, на час завершення лікування рівень sIgA зріс лише на 19,11 % ($p_1>0,05$), порівняно з показниками до лікування, але залишався в 1,37 рази ($p_3<0,05$) нижчим, порівняно з групою ПЗО.

При застосуванні нами в комплексній терапії препарату тіотропію бромід, курсом 30 діб (II група хворих), ми спостерігали достовірне відновлення рівнів sIgA в бронхоальвеоряному вмісті, який зріс на 32,80 % ($p_1>0,05$), проте залишався в 1,14 рази меншим від показників групи контролю ($p_3<0,05$) (табл. 2). За умови використання в комплексному лікуванні хворих III групи хворих препарату тіотропію бромід курсом 60 діб нами спостерігалася потенційно краща компенсація рівнів sIgA. Результативність такої схеми медикаментозної корекції на 24,15 % ($p_2<0,05$) перевершувала ефект традиційної терапії та на 8,70% ($p_2<0,05$) у II групі хворих (табл. 2).

Така позитивна динаміка відновлення одного з головних факторів протиінфекційного захисту слизових оболонок бронхоальвеолярного тракту у хворих на ХОЗЛ II стадії є безсумнівним свідченням раціональності використання обраних нами лікувальних технологій.

Щодо вмісту лізоциму, то на момент початку спостереження нами верифіковано депресію локального захисту слизових дихальних шляхів про що свідчить виявлене зменшення в 2,03 рази ($p_3<0,05$) рівнів лізоциму бронхоальвеолярного вмісту в хворих на ХОЗЛ II стадії порівняно з групою контролю (табл. 2). Динаміка ж рівнів лізоциму в бронхоальвеолярному вмісті обстежених осіб залежала від схеми обраної нами терапії та носила наступний характер. Використання схем лікування хворих на ХОЗЛ II стадії без тіотропію броміду сприяло зростанню рівня лізоциму бронхоальвеолярного вмісту лише на 33,62% ($p_1<0,05$), порівняно з вихідними значеннями до початку лікування.

За умови введення в комплексну терапію хворих II групи дослідження препарату тіотропію бромід курсом 30 діб нами спостерігався чіткий вплив на позитивну динаміку показників лізоциму в бронхоальвеолярному вмісті. Свідченням розвантаження макрофагальних клітин та їх переорієнтації на підтримку саногенетичних процесів розрішення запального процесу є тенденція до відновлення рівнів лізоциму в бронхоальвеолярному вмісті, який зріс на 36,38% від вихідних значень до початку лікування ($p_1<0,05$), що перевершувало ефект традиційної терапії лише на 4,17 % ($p_2<0,05$), проте, на жаль, досліджуваний параметр і через 30 діб спостереження продовжував залишатися меншим від даних у групі контролю (табл. 2).

Нами встановлено подальші позитивні тенденції відновлення локальних захисних бар'єрів слизових оболонок бронхів - зростання лізоциму на 18,43% ($p_2<0,05$) у бронхоальвеоряному вмісті хворих на ХОЗЛ II стадії при використанні препарату тіотропіуму броміду впродовж 2 міс (III група), порівняно з даними II групи хворих (табл. 2). Так, при завершенні лікування рівень лізоциму зріс в 1,93 рази ($p_1<0,05$), порівняно з показниками до початку лікування, що було достовірно кращим результатом, порівняно з I та II групами ($p_2<0,05$).

Таким чином, отримані нами в процесі дослідження дані свідчать, що комплексне лікування із застосуванням препарату тіотропію броміду, мало виражений ефект щодо відновлення рівня лізоциму в бронхоальвеолярному вмісті, порівняно з аналогічними показниками у групах хворих, де такий пролонгований холінолітик не використовувався. Оцінюваний нами ефект залежав від тривалості лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II стадії, причому найбільш якісні зміни верифікувалися станом на 60-у добу лікування в III групі хворих. Досягнений ефект відновлення одного з головних факторів захисту слизової оболонки респіраторного тракту підтримувався і в подальшому при спостереженні впродовж 60 діб прийому тіотропію броміду, що продемонстрували результати, отримані в III групі.

Таблиця 1. Показники бронхоальвеолярного вмісту лізоциму та sIgA у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень II стадії у фазі загострення (M±m)

Показник	Практично здорові особи, n=15	Хворі на хронічне обструктивне захворювання легень II стадії, n=61
Лізоцим (мг/мл)	11,16±0,87	5,49±0,15*
sIgA (г/л)	2,15±0,08	1,27±0,08*

Висновки

1. Ліквідація фази загострення хронічного обструктивного захворювання легень II стадії прийнятими методами терапії, без додаткового використання пролонгованого холінолітика тіотропію броміду, поряд вірогідною стабілізацією клініко-функціональних показників не супроводжується повним відновленням розладів імунної відповіді, локального захисного бар'єру слизових оболонок бронхів.

2. Призначення препарату тіотропій бромід при комплексному лікуванні ХОЗЛ, поряд із покращенням клініколабораторних проявів, забезпечує нормалізацію рівнів лізо-

циму та sIgA в бронхоальвеолярному вмісті, яке залежить від тривалості використання тіотропію і є проявом протизапальної активності даного середника.

Перспектива подальших досліджень полягає у визначенні впливу тіотропію броміду на морфологічну перебудову слизової оболонки бронхів.

Література

1. Фещенко Ю.І. Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Нова медицина. - 2011. -№1(18). - с.18-20.

2. Палеев Н. Р. Болезни органов дыхания: Руководство для врачей [Текст] / Н. Р. Палеев. – М.: Медицина, 2000. – 726с.

3. Pilette C. Mucosal Immunity in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Role for Immunoglobulin A? [Text] / C. Pilette, S. R. Durham, J.-P. Vaerman, and Y. Sibille // Proceedings of the ATS, April 1. - 2004. - Vol.1, №2. – P. 125 - 135.

4. Cosio M. G. Immunologic Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / M. G. Cosio, M. Saetta, and A. Agusti // N. Engl. J. Med., June 4, 2009. - Vol. 360, №23. – P. 2445 - 2454.

5. Influenza Virus Inhibits Lysozyme Secretion by Sputum Neutrophils in Subjects with Chronic Bronchial Sepsis [Text] / G. Pang, R. Clancy, M. Cong, M. Ortega [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol.161, №3. – P.718-722.

6. Островський М. М. Стан показників лізоциму сироватки крові та бронхіального секрету при хронічному обструктивному бронхіті різних ступенів важкості [Текст] / М. М. Островський, С. Я. Орнат, Ю. М. Калініченко // Укр. Мед. Альманах. – № 1. – 2003. – С. 35-36.

7. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 “Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія”.

8. Mancini Y. Immunochemical guantititation of antigen by single radial immunodifusion [Text] / Y. Mancini, A. Carbonare, G. Heremans // Immunochemistry. – 1965. – № 2. – P. 235-254.

Кулинич-Миськив М.О.

Модификация течения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ): влияние тиотропия бромид на локальный иммунный ответ слизистой оболочки бронхов

Резюме. Системное воспаление является одним из звеньев патогенеза хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). Впрочем уровень многих молекулярных маркеров в одних и тех же больных в динамике (в разные фазы патологического процесса) практически не изучалась. В работе приведены данные о патогенетических особенностей иммунного ответа и содержании лизоцима и секреторного иммуноглобулина класса А бронхоальвеолярной жидкости в процессе лечения хронического обструктивного заболевания легких II стадии. Применение препарата тиотропия бромида (Спирива® “Берингер Ингельхайм”) в комплексном лечении хронического обструктивного заболевания легких способствует быстрому регрессу клинико-лабораторной симптоматики, увеличивает функциональные возможности клеток фагоцитарного ряда; ведет к нормализации содержания лизоцима и секреторного иммуноглобулина класса А по сравнению с больными, получавшими традиционную терапию.

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких, лизоцим, секреторный иммуноглобулин класса А, тиотропия бромид.

Kulynych-Miskiv M.O.

Modification of Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Impact of Tiotropium Bromide on Local Immune Response of Bronchial Mucosa

Summary. Systemic inflammation is on of the components of the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However the level of many markers in the same patients in dynamics (in different phases of pathological process) has almost not been studied. The paper presents data on pathogenic features of immune response and the content of lysozyme and class A secretory immunoglobulin in bronchoalveolar fluid in the process of treatment of the II stage chronic obstructive pulmonary disease. Application of the tiotropium bromide drug (SPIRIVA ® “Boehringer Ingelheim”) in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease promotes rapid regression of clinical and laboratory symptoms, increases the functionality of phagocytic cells, and leads to normalization of lysozyme and class A secretory immunoglobulin as compared with patients who received traditional therapy.

Keywors: chronic obstructive pulmonary disease, lysozyme, class A secretory immunoglobulin, tiotropium bromide.

Надійшла 24.12.2012 року.

УДК 616-65-002+615.32

Литвинець Є.А., Костенко Л.В., Гоцуляк Я.В.

Стан ниркової гемодинаміки у вагітних, хворих на гестаційний пієлонефрит

Кафедра урології (зав. каф. - проф. М.В.Зеляк)
Івано-Франківського національного медичного університету

Резюме. Проведене дослідження ниркової гемодинаміки у 25 невагітних жінок, без захворювання нирок в анамнезі, 25 вагітних жінок без захворювання нирок в термін 20-30 тижнів, 25 вагітних жінок без захворювання нирок в термін 30-40 тижнів та 30 вагітних із гестаційним пієлонефритом. Отримані параметри ниркового кровотоку у невагітних жінок можуть бути стандартами для скринінгу, порівняльної характеристики з аналогічними показниками при захворюваннях нирок у жінок без і при вагітності. У вагітних без патології нирок у міру збільшення терміну вагітності, проходить достовірне збільшення швидкості систолічного і діастолічного кровотоку та часу пришвидшення артеріального кровотоку у правій нирці, а у лівій тільки достовірне збільшення швидкості систолічного та діастолічного кровотоку. У вагітних з гестаційним пієлонефритом практично всі показники ниркової гемодинаміки були вищими, ніж у здорових вагітних жінок. Особливо високі гемодинамічні показники спостерігалися в правій нирці при вираженому розширенні чашечко-мискового сегменту, тобто при гідронефрозі правої нирки.

Ключові слова: гестаційний пієлонефрит, ультразвукова кольорова доплерографія, ниркова гемодинаміка.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. На сьогодні гестаційний пієлонефрит (ГП) є найбільш