

УДК 616.923.145-[214:52.14]-7

¹Л.Д.Тодоріко, ¹І.В.Трефаненко, ¹В.С.Гайдичук, ²Л.А.Пурак

ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ В ДИНАМІЦІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ХРОНІЧНИХ ОБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНЬ В ОСІБ СТАРШОГО ВІКУ

¹Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб (зав. – проф. О.С.Хухліна)

Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

²Чернівецький обласний госпіталь інвалідів війни

Резюме. У динаміці протизапальної терапії із застосуванням “Симбікорт” та “Фенспіриду” при хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ) в осіб старших вікових груп знижується інтенсивність

цитокінового запалення та врівноважується баланс прота протизапальних медіаторів.

Ключові слова: хронічні обструктивні захворювання легень, літній та старечий вік, тиреоїдна гіпофункція.

Вступ. Актуальним є питання щодо найбільш ефективних лікарських засобів, що володіють багатофункціональною пневмотропною дією, мають вплив не тільки на розвиток основного захворювання, але й на патогенез розвитку ендокринної та метаболічної дисфункції, які формуються внаслідок дії чинників системного хронічного запалення [3, 8]. До лікарських засобів, що володіють потужною протизапальною дією належать “Фенспірид” (ереспал) та комбінований препарат “Симбікорт”. “Фенспіриду” притаманна не тільки тропність до дихальної системи, а й багатofакторний вплив на ключові ланки запального процесу, що дозволило застосовувати його як патогенетичну терапію при ХОЗЛ [2, 6, 9]. “Симбікорт”, до складу якого входить інгаляційний глюкокортикоїд (ІГК) будесонід (160 мкг/доза) та β_2 -агоніст тривалої дії формотерол (4,5 мкг/доза), (єдиний тривалодіючий β_2 -адреностимулятор, бронходилатуючий ефект якого підвищується зі збільшенням дози), володіє дозозалежним ефектом відносно показників спірометрії, що реалізується уже в перші години після призначення препарату, ідеально підходить для збільшення об'єму терапії при перших ознаках погіршення стану [1, 5, 7].

Мета дослідження. Оцінити динаміку окремих показників цитокінового балансу при застосуванні протизапальних препаратів “Фенспірид” і “Симбікорт” та їх комбінації у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень старших вікових груп.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження стали 76 хворих на ХОЗЛ переважно III стадії та біохімічними ознаками гіпофункції щитоподібної залози (ЩЗ). Активність запального процесу неінфекційного характеру відповідала середній тяжкості захворювання. Пацієнти були розподілені в одну контрольну та три основні групи. Тривалість дослідження - один місяць. Базова медикаментозна терапія всім пацієнтам проведена згідно з наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. [4]. До контрольної групи (гр. 1) увійшли 18 пацієнтів, які лікувалися за запропонованим стандартом базисної терапії. Серед них було 13 чоловіків та 5 жінок, середній вік склав 64,3 \pm 2,9 року; тривалість ХОЗЛ – 21,4 \pm 3,2 року. Курців було 12;

стаж куріння – 32,3 \pm 1,1 року; індекс “пачка/рік” становив 24,3 \pm 4,2 року. Показники вентиляційної функції такі: ОФВ₁ – 38,7 \pm 2,6 %; ОФВ₁/ФЖЕЛ – 38,9 \pm 4,1 % до належної величини. До 2-ї групи (гр.2) увійшли 18 хворих на ХОЗЛ, які крім стандартної терапії отримували “Фенспірид” за схемою по 1 табл. (80мг) 2 рази на добу. До 3-ї групи (гр.3) увійшли 18 хворих, яким призначали „Симбікорт” виробництва фірми “AstraZeneca” по 1 дозі 2 рази на добу впродовж чотирьох тижнів. До 4-ї групи (гр.4) увійшли 18 хворих, які отримували на додаток до базисної терапії комбінацію “Симбікорт” та “Фенспіриду” за означеними вище методиками. У 4-й групі середній вік пацієнтів становив 66,4 \pm 3,2 року. Чоловіків було 14, жінок - 4; середня тривалість захворювання – 27,4 \pm 1,5 року. Десять пацієнтів були активними курцями в минулому, троє залишилися і дотепер (всі чоловіки), стаж куріння – 41,2 \pm 5,1 року; індекс „пачка/рік” – 29,5 \pm 2,4 року. Середній показник ОФВ₁ у 4-й групі дорівнював 38,9 \pm 4,3 % до належної величини, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 36,4 \pm 2,8 %. Групи 2, 3 та 4 були зіставимі за основними конституційними (вік, стать) і загальноклінічними параметрами, курці і некурці розподілилися рівномірно.

Рівень цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α визначався шляхом проведення імуноферментного дослідження на аналізаторі RT-2100C („Rayto Electronics Inc.”, Китай) з використанням наборів реагентів для кількісного визначення людських цитокінів у біологічних рідинах людини фірми „Вектор Бест”, Новосибірськ (Росія) згідно з інструкціями щодо користування, які додавалися. Збір крові для дослідження проводили зранку, натще, у кількості 5 мл, з якої потім отримували плазму крові, яку зберігали при температурі -20°C, а потім одночасно проводили визначення рівнів досліджуваних ЦК у кожному зразку. Отримані цифрові значення циркулюючих ЦК відповідали верифікованим для людського загалу при використанні інших сучасних ELISA методів, що обґрунтовує інформативність отриманих результатів та можливість зіставимого аналізу [5, 11]. Отримані результати виражалися у пг/мл.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз балансу системи про- і протизапальних

Таблиця

Рівень окремих про- та протизапальних цитокінів в осіб старшого віку із хронічними обструктивними захворюваннями легень на тлі гіподоцитроніемії у динаміці лікування протизапальними препаратами (M±m)

Показники, що вивчалися	ІЗО, (n=24) 2	Хворі на хронічні обструктивні захворювання легень (n=72)																	
		група 1, n=18			група 2, n=18			група 3, n=18			група 4, n=18								
		«А»	«В»	4	«А»	«В»	6	«А»	«В»	7	«А»	«В»	8	«А»	«В»	9	«А»	«В»	10
І		3	4	5	6	7	8	9	10										
ІЛ-1β (пг/мл)	1,12±0,02	12,94±0,11 p<0,001	10,91±0,32 p<0,001 p1<0,05	13,41±1,03 p<0,001	8,45±0,21 p<0,001 p1<0,01 p2<0,05	11,18±0,22 p<0,001	6,84±0,16 p<0,001 p1<0,01 p2<0,05 p3<0,05	10,94±0,4 1 p<0,001	2,19±0,04 p<0,01, p1<0,001 p2<0,001, p4<0,01 p5<0,01										
ІЛ-6 (пг/мл)	1,708±0,08	3,94±0,12 p<0,01	3,44±0,02 p<0,05 p1<0,05	3,89±0,18 p<0,01	3,04±0,21 p<0,05 p1<0,05 p2<0,05	4,12±0,23 p<0,01	3,14±0,16 p<0,05 p1<0,05 p2=0,05 p3>0,05	4,08±0,19 p<0,01	1,974±0,25 p<0,05, p1<0,001 p2<0,01, p4<0,01 p5<0,05										
ІЛ-10 (пг/мл)	5,11±0,04	10,17±0,26 p<0,05	9,29±0,23 p<0,05 p1>0,05	12,21±1,04 p<0,01	8,89±0,19 p<0,05 p1<0,05 p2>0,01	10,44±0,27 p<0,05	9,02±0,28 p<0,05 p1<0,05 p2>0,05 p3>0,05	11,18±2,0 2 p<0,01	7,89±0,98 p<0,05, p1<0,05 p2<0,05, p4<0,05 p5<0,05										
ФНП-α (пг/мл)	0,73±0,01	1,54±0,03 p<0,01	1,41±0,03 p<0,05 p1>0,05	1,42±0,05 p<0,01	1,34±0,03 p<0,05 p1>0,05 p2>0,05	1,48±0,02 p<0,05	1,32±0,03 p<0,05 p1<0,05 p2>0,05 p3>0,05	1,38±0,01 p<0,05	1,74±0,03 p<0,01, p1<0,05 p2<0,05, p4<0,05 p5<0,05										
[ІЛ-1β+ІЛ-6+ФНП-α]/[ІЛ-10]	0,696±0,005	1,81±0,005 p<0,05	1,696±0,005 p<0,05 p1>0,05	1,53±0,005 p<0,05	1,44±0,005 p<0,05 p1>0,05 p2>0,05	1,61±0,005 p<0,01	1,25±0,005 p<0,05 p1<0,05 p2>0,05 p3>0,05	1,47±0,00 5 p<0,01	0,748±0,005 p<0,01, p1<0,05 p2<0,05, p4<0,05 p5<0,05										

Примітка. 1-а група – хворі на ХОЗЛ, що отримували базисну терапію; 2-а група – хворі, що додатково отримували фенспірид; 3-я група – хворі, що отримували симбікорт; 4-а група – хворі, що отримували комбінацію: фенспірид + симбікорт. „А” – до лікування; „В” – показники в динаміці лікування запропонованими схемами. ІЗО – практично здорові особи. Р - ступінь вірогідності різниці показників відносно ІЗО; р1 - ступінь вірогідності різниці показників відносно середнього значення в пацієнтів з ХОЗЛ до лікування; р2 - ступінь вірогідності показників відносно контрольної групи; р3- ступінь вірогідності різниці показників між групами 2 і 3; р4 та р5 – ступінь вірогідності різниці показників між групами 2 і 4 та 3 і 4

ЦК у динаміці диференційованого лікування показав, що рівень ІЛ-1 β зазнав найбільших змін у гр. 4В (табл. 1). Так, цей показник суттєво знижувався відносно такого до лікування у гр. 1В – на 18,6 % ($p_1 < 0,05$); у гр. 2В – на 58,7 % ($p_1 < 0,01$); у гр. 3В – на 63,5 % ($p_1 < 0,01$); у гр. 4В майже у 5 раз ($p_1 < 0,001$). Вірогідною була міжгрупова різниця в основних групах і, зокрема, між гр.2В і 3В вона становила 23,1 % ($p < 0,05$), а між групами 2В і 4В – 3,9 раза ($p < 0,001$) у бік нижчого значення цього показника в пацієнтів, що приймали „Симбікорт” та комбінацію „Симбікорт+фенспірид”. Аналогічною була статистично значима тенденція до зниження рівня ІЛ-1 β в основних групах, відносно до показника контрольної: у гр. 2В – на 29,1 %, ($p < 0,05$); у гр. 3В – на 59,5 % ($p < 0,05$); у гр. 4В – у 4,98 раз ($p < 0,001$). Однак у жодній із досліджуваних груп цей показник не повернувся до відповідної норми.

Щодо аналізу рівня ІЛ-6, то слід зазначити, що в динаміці комбінованого лікування цей показник практично повертався до норми (різниця відносно ПЗО становила всього 15,6 % ($p < 0,05$)). Так, рівень ІЛ-6 знижувався відносно показника до лікування у гр. 1В – на 14,5 % ($p < 0,05$); у гр. 2В – на 27,96 % ($p < 0,05$); у гр. 3В – на 23,4 % ($p < 0,05$); у гр. 4В – у 2,1 раза ($p < 0,01$). При порівнянні зі значенням контрольної групи 1В встановлено, що у гр.2В рівень ІЛ-6 знижувався на 13,1 % ($p < 0,05$); у гр.4В – на 74,3 % ($p < 0,01$). Вірогідної різниці з гр.3В не встановлено. Аналіз міжгрупової різниці в основних групах показав наявність статистично значимої різниці між групами 2В і 3В та групою 4В (54,0 % та 69,2 %, (в обох випадках $p < 0,05$)). Вірогідної різниці між гр.2В та 3В не зафіксовано.

Аналіз рівня активності ФНП- α показав, що в динаміці диференційованого лікування його значення відносно такого до лікування змінювалося невірогідно і, навпаки, цей показник зростав у групі 4В (на 26,1 %, $p < 0,05$) відносно такого до лікування, хоча він і знижувався у групі 3В (на 12,1 %, $p < 0,05$).

У жодній з досліджуваних груп рівень ФНП- α не повернувся до величини ПЗО. Вірогідною була різниця між показниками групи 1В, 2В, 3В та 4В, яка становила – 23,4 %; 29,9 %; 31,8 % (в усіх випадках $p < 0,05$). Статистично значимої різниці між значенням контрольної підгрупи „В” і підгрупами 2В і 3В не встановлено.

Рівень ІЛ-10 вірогідно знижувався відносно такого до лікування у групі 2В – на 37,3 %, 3В – на 15,7 %, 4В – на 41,7 % (в усіх випадках $p < 0,05$). Статистично значимою, за рівнем ІЛ-10, виявилася різниця між підгрупами 1В та 4В (17,7 %, $p < 0,05$) у бік нижчого значення показника у гр. 4В. У всіх інших випадках різниця була невірогідною. Хоча слід зазначити, що в основних підгрупах В міжгрупова різниця була вірогідною, зокрема між групами 2В і 4В та 3В і 4В, що становила 12,7 % та 14,3 % у бік нижчого значення в групі, що приймала комбіноване лікування.

Підсумовуючи результати проведеного дослідження, можна дійти висновку про вагомий роль протизапальної терапії в динаміці лікування пацієнтів із ХОЗЛ старшого віку на тлі функціональної недостатності ШДЗ. Призначення комбінованої протизапальної терапії із використанням „Симбікорт” та „Фенспіриду” при загостренні ХОЗЛ у старшому віці приносить додатковий ефект через покращання функціональних показників, зниження „ризиків невдач” базисної терапії, скорочення тривалості загострення, термінів перебування хворого в стаціонарі, зменшується потреба в інгаляціях салбутамолу, ступінь задишки, що сприяє позитивній динаміці клінічних симптомів і підвищенню якості життя пацієнтів.

Таким чином, враховуючи вищезазначене, комбінація двох протизапальних препаратів, що володіють взаємопотенціюючою дією, може призначатися пацієнтам літнього та старечого віку із ХОЗЛ та тиреоїдною гіпофункцією, починаючи з III стадії як базисна терапія. Слід зазначити, що тільки диференційоване лікування з використанням комбінації „Фенспіриду” та „Симбікорт” сприяє частковому відновленню цитокінового балансу, що супроводжується вірогідним зниженням вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α на тлі зростання ІЛ-10.

Висновок

У динаміці комбінованої протизапальної терапії („Симбікорт + фенспірид”) при хронічних обструктивних захворюваннях легень в осіб старшого віку знижується інтенсивність цитокінового запалення та встановлюється баланс про- і протизапальних медіаторів: зменшується рівень ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α ; зростає вміст ІЛ-10.

Перспективи подальших досліджень. Залишається актуальним питання щодо розробки ефективних методів протизапальної терапії при ХОЗЛ, які володіють багатофункціональною пневмотропною дією, мають вплив не тільки на розвиток основного захворювання, але й на патогенез розвитку ендокринної та метаболічної дисфункції, що формуються внаслідок дії чинників системного хронічного запалення.

Література

1. Перцева Т.О. Досвід застосування препарату „Форакорт” у лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Т.О.Перцева, Л.І.Конопкіна, О.В.Мироненко // Укр. терапевт. ж. – 2007. – № 1. – С. 69-73.
2. Лещенко С.І. Фенспірид у комплексній терапії хворих на ХОЗЛ, ускладнене недостатністю кровообігу / С.І.Лещенко // Укр. пульмонолог. ж. – 2007. – № 1. – С. 13.
3. Лисенко Г.І. Цитокіновий дисбаланс у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та можливості його корекції індукторами інтерферону / Г.І.Лисенко, Т.О.Ситюк // Укр. пульмонолог. ж. – 2008. – № 1. – С. 23-25.
4. Наказ МОЗ України від 19.03.02007р. №128 „Про затвердження клінічних протоколів на-

- данья медичної допомоги за спеціальністю „Пульмонологія”. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: // WWW. ifp. kiev.ua.
5. Синопальников А.И. Применение ингаляционных глюкокортикоидов при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких / А.И.Синопальников, И.Л.Клячкина // Пульмонология. – 2004. – № 4.7 – С. 112-118.
 6. Соколов А.С. Фенспирид (эреспал) в лечении обструктивных заболеваний легких / А.С.Соколов // Пульмонология. – 2006. – № 3. – С. 101-104.
 7. Inhaled corticosteroids with/without long-acting β -agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD patients / J.B.Soriano, V.A.Kiri, N.B.Pride [et al.] // Respir. Med. J. – 2003. – № 2. – P. 67-74.
 8. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease / K.F.Chung // Eur. Respir. J. – 2001. – № 5. – P. 50-59.
 9. Zawisza E. Effectiveness and tolerance of fenpiride treatment in chronic sinusitis / E.Zawisza // Otolaryngol. Pol. – 2005. – № 1. – P. 141-145.

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ДИНАМИКЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Л.Д.Тодорико, И.В.Трефаненко, В.С.Гайдичук, Л.А.Рурак

Резюме. В динамике противовоспалительной терапии с применением “Симбикорта” и “фенспирида” при хронических обструктивных заболеваниях легких у лиц пожилого и старческого возраста снижается интенсивность цитокинового воспаления и уравнивается баланс про- и противовоспалительных медиаторов.

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких, пожилой и старческий возраст, тиреоидная гипофункция.

SPECIFIC CHARACTERISTICS OF THE CYTOKINE REGULATION IN THE DYNAMICS OF ANTI-INFLAMMATORY THERAPY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES IN PERSONS OF ELDERLY AND SENILE AGE

L.D.Todoriko, I.V.Trefanenko, V.S.Haidychuk, L.A.Rurak

Abstract. The intensity of cytokine inflammation decreases and the balance of pro- and antiinflammatory mediators is countervailed in the dynamics of antiinflammatory therapy, using “Symbikort” and “Fenspiryd” in case of chronic obstructive diseases of the lung (COLD) in persons of older age groups.

Key words: chronic obstructive pulmonary diseases, thyroid hypofunction, elderly and senile age.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Regional Hospital for Disabled Veterans (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І.Федів

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 2 (54). – P. 98-101

Надійшла до редакції 18.12.2009 року