

©Т. О. Перцева, Т. В. Кіресва, О. О. Штепа
ДЗ “Дніпропетровська медична академія МОЗ України”**МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ СУРФАКТАНТНОЇ СИСТЕМИ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ З ІНФЕКЦІЯМИ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ. МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЕФЕКТИВНОСТІ**

МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ СУРФАКТАНТНОЇ СИСТЕМИ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ З ІНФЕКЦІЯМИ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ. МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЕФЕКТИВНОСТІ – Метою роботи стало визначення оцінки ефективності проведення сурфактантної терапії у доповнення до стандартної лікувальної програми у хворих із інфекціями нижніх дихальних шляхів. У дослідження було включено 83 особи із негоспітальною пневмонією (НП) та інфекційним загостренням ХОЗЛ (ІЗ ХОЗЛ). Хворих поділили на дві групи відповідно до додавання до лікувальної програми препарату сурфактанту: першу групу склали 49 хворих на НП, другу – 34 хворих з ІЗ ХОЗЛ. За отриманими результатами сурфактантної терапії у хворих на НП були достовірно кращими показники рівня SP-D ($p < 0,05$) щодо хворих зі стандартною лікувальною програмою, а використання сурфактантної терапії у хворих з ІЗ ХОЗЛ у доповнення до основної терапії може знижувати рівень хронічного запального процесу. Таким чином, SP-D може слугувати маркером відновлення легеневої тканини в процесі лікування препаратами сурфактанту та відображати поліпшення перебігу гострих інфекційних епізодів, зменшення вираження запалення у хворих з ІНДП.

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ СУРФАКТАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ. МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ – Целью нашей работы стало определение оценки эффективности проведения сурфактантной терапии в дополнение к стандартной лечебной программе у больных с инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП). В исследование было включено 83 человека с внебольничной пневмонией (ВП) и инфекционным обострением ХОБЛ (ИО ХОБЛ). Больных разделили на две группы в соответствии с добавлением к лечебной программе препарата сурфактанта: в первую группу вошли 49 больных ВП, во вторую – 34 больных с ИО ХОБЛ. По полученным результатам сурфактантной терапии у больных с ВП достоверно лучшими были показатели уровня SP-D ($p < 0,05$) относительно больных со стандартной лечебной программой, а использование сурфактантной терапии у больных с ИО ХОБЛ в дополнение к основной терапии может снижать уровень хронического воспалительного процесса. Таким образом, SP-D может служить маркером восстановления легочной ткани в процессе лечения препаратами сурфактанта и отражать улучшение течения острых инфекционных эпизодов, уменьшение выраженности воспаления у больных с ИНДП.

POSSIBILITIES OF CORRECTION OF SURFACTANT SYSTEM OF THE LUNGS IN PATIENTS WITH LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION. METHODS OF EFFICACY CONTROL – The aim of our work was defining estimation of efficacy of surfactant therapy as the addition to standard treatment program in patients with infections of lower respiratory tracts. In the investigation there were included 83 persons with community acquired pneumonia (CAP) and acute exacerbation of COPD (AE COPD). Patients were divided into two groups according to addition to treatment program of surfactant medicinal agent: the first group included 49 patients with CAP the second group – 34 patients with AE COPD. By the obtained results of surfactant therapy in patients with CAP there are characterized better findings of SP-D ($p < 0,05$) level relatively the patients with a standard therapy program and the usage of surfactant therapy in patients with AE COPD as an addition to the basic therapy may decrease the level of chronic inflammatory process. So, SP-D may serve as a marker of restoration of pulmonary tissue in the process of treatment with surfactant agents and reflect improvement of the course of infectious episodes, decrease of manifestation of inflammation in patients with AE COPD.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, інфекційне загострення хронічного обструктивного захворювання легень, сурфактантна система легень, сурфактантний протеїн D, препарати сурфактанту.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, инфекционное обострение хронического обструктивного заболевания легких, сурфактантная система легких, сурфактантной протеин D, препараты сурфактанта.

Key words: community acquired pneumonia, extra hospital pneumonia, infectious exacerbation of a chronic obstructive disease of lungs, surfactant system of lungs, surfactant protein of D, surfactant medicinal agent.

ВСТУП Незалежно від етіологічного фактора інфекційних захворювань нижніх дихальних шляхів, на слизовій оболонці бронхіального дерева розвивається запалення навіть при мінімальних порушеннях захисних механізмів [2, 4–6, 8]. У легенях особливим власним специфічним механізмом захисту є легеневий сурфактант, що відіграє важливу роль в регуляції нормальної функції імунних клітин у легенях [1–3]. Його компоненти по-різному впливають на різні сторони функціонування імунних клітин, особливо альвеолярних макрофагів. У всіх випадках основні ліпіди сурфактанту – фосфатидилхолін і фосфатидилгліцерол – чинять інгібуючу або протизапальну дію [2, 3, 11, 12].

Визначальну роль у підтримці структурної організації сурфактантної системи легень відіграють гідрофільні білки сурфактанту: сурфактантний протеїн-A та сурфактантний протеїн-D (SP-D), що в процесі ремоделювання легень і захисту макроорганізму від інтервенції інфекційними агентами має важливе значення, особливо в ранньому протиінфекційному захисті респіраторного тракту [10, 11]. Вплив SP-D на патогенетичні ланки запальної реакції, експресії медіаторів запалення і досягнення необхідного балансу між контролем вираження запальної реакції і формуванням належної відповіді на дію патогену дозволяють розглядати SP-D як частину системи уродженого імунітету легень і ендогенний регулятор перебігу запальних реакцій в організмі, а також як маркер, що характеризує вираження місцевого запального процесу [7, 9, 11, 12].

Таким чином, метою роботи стало визначення методів оцінки ефективності проведення сурфактантної терапії у доповнення до стандартної лікувальної програми у хворих з інфекціями нижніх дихальних шляхів (ІНДШ).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У дослідження включили хворих із діагнозом негоспітальної терапії (НП) та інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ІЗ ХОЗЛ), які перебували на стаціонарному лікуванні в лікарнях міста Дніпропетровська. Уточнення діагнозу проводили згідно з наказами № 128 МОЗ України від 19.03.2007 р., № 555 від 27.06.2013 відповідно до критеріїв GOLD (2013). У дослідження не включали хворих із тривалістю антибактеріальної терапії більше 24 год.

Усім хворим виконували загальноклінічні обстеження, рентгенографію органів грудної клітини у двох проекціях та, згідно зі стандартами ATS/ERS, оцінювали ФЗД за допомогою спірографа “MasterLab” (“Viasis”, Німеччина).

Хворим обох груп та особам групи контролю, які склали популяцію дослідження, вимірювали рівень SP-D та С-реактивного протеїну (С-РП) у плазмі крові. Плазмові рівні SP-D та С-РП визначали в інтервалах першої, другої, третьої, четвертої та дев'ятої, десятої діб від моменту госпіталізації хворого у стаціонар. Дослідження SP-D проводили за допомогою імуноферментного аналізу з використанням реактивів "Нусcult Biotech" (Нідерланди) згідно з протоколом виробника. Плазмовий рівень С-РП визначали за допомогою реактивів IT-CRP 2*1S ("Lachema", Словаччина) імунотурбідметричним методом за допомогою фотометра "Мікролаб-200" згідно з протоколами виробника.

У якості препарату сурфактантзамісної терапії використовували ліпін. Реєстраційне посвідчення № UA/3528/01/01, № UA/3528/01/02, № UA/3528/01/03, що затверджено Наказом МОЗ України № 655 від 06.08.2010. Один флакон містив лецитин-стандарт, у перерахунку на лецитин (фосфатидилхолін) – 500 мг. Ліпосомальну композицію ліпину готували для інгаляційного введення безпосередньо перед прийомом в асептичних умовах. Флакон витримували при кімнатній температурі протягом 30 хв, після чого у флакон з 500 мг ліофілізованого препарату додавали стерильний фізіологічний розчин в кількості 10,0 мл. Після додавання фізіологічного розчину препарат струшували, після чого суспензію заливали в інгалятор. Використовували інгалятор типу небулайзер "Ulaizer" фармацевтичної компанії "Юрія Фарм". Ліпін призначали в разовій дозі 10 мг/кг маси тіла на одну інгаляцію 2 рази на день. Курс лікування – 5 днів.

Отримані результати були оброблені за допомогою програми "Microsoft Office Excel" та "Statistica 6" із використанням непараметричних методів статистики. Для порівняння груп застосовували U-тест Манна-Уїтні та критерій Вілкоксона. Залежність між змінними оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена. Значущими вважали відмінності між показниками у групах при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідження було включено 83 особи з ІНДШ, яких поділили на дві групи відповідно до діагнозів: до першої групи увійшли 49 хворих на НП, до другої – 34 хворих з ІЗ ХОЗЛ. У свою чергу, кожен групу поділено на підгрупи залежно від включення в терапевтичну програму препарату фосфатидилхоліну ("Ліпін"). Першу групу поділили на дві підгрупи: 1А та 1Б. 1А-підгрупу склали хворі на НП без додаткової сурфактантної терапії, 1Б – хворі на НП з 5-денним курсом препарату "Ліпін". Другу групу також поділили на дві підгрупи: 2А та 2Б. До 2А-підгрупи увійшли хворі з ІЗ ХОЗЛ без додаткової сурфактантної терапії, до 2Б – хворі з ІЗ ХОЗЛ і 5-денним курсом фосфатидилхоліну. Групу контролю склали 10 практично здорових осіб. Поділ хворих представлений на рисунку 1. Хворі обох груп були зіставлені за статтю та віком, їх значення подані в таблиці 1.

У загальноклінічних аналізах ознаки системного запального процесу були більш значущі у хворих на НП, порівняно з ІЗ ХОЗЛ, що відображалися підвищенням чисельності лейкоцитів, паличкоядерних нейтрофілів та ШОЕ. Результати обох груп подано у таблиці 2.

Клінічно у хворих обох груп відзначали підвищення температури тіла. В 43 % випадків у хворих першої групи підвищення показників досягало субфебрильних значень, а в 57 % випадків – фебрильних позначок. Серед хворих другої групи підвищення температури тіла відзначалося у 80 % випадків і досягало субфебрильних позначок.

Для відображення системної запальної відповіді проводили визначення С-реактивного протеїну (С-РП), хоча він не є специфічним саме для ХОЗЛ та НП, однак належить до найпоширеніших маркерів запалення, що використовують на даний час у терапевтичній практиці [6].

Результати вимірювання плазмового рівня С-реактивного протеїну в хворих обох підгруп першої та другої груп представлені в таблиці 3.

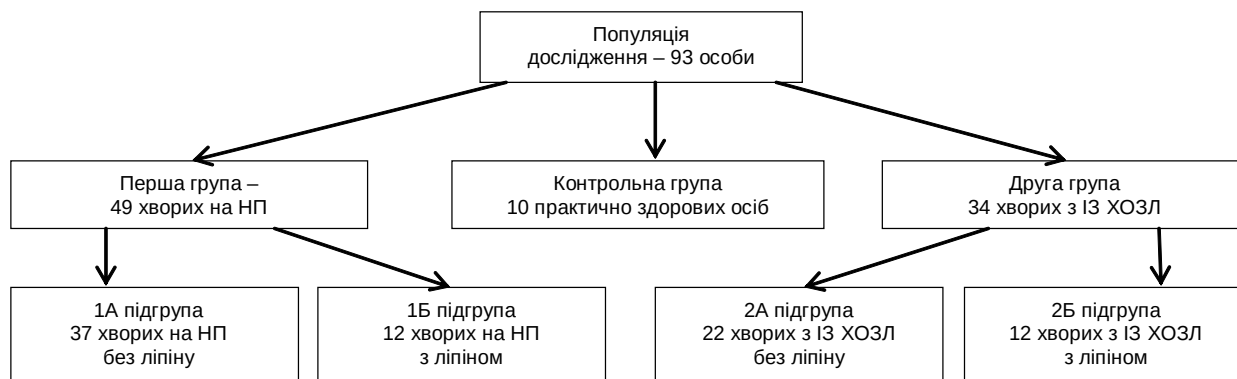


Рис. 1. Дизайн проведеного дослідження хворих на ІНДШ з урахуванням сурфактантзамісної терапії.

Таблиця 1. Розподілення хворих на НП та ІЗ ХОЗЛ відповідно до статі та віку

Ознака	Перша група				Друга група				Контрольна група	
	1А		1Б		2А		2Б		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Стать: ч.	20	46	7	58	14	64	8	67	7	70
ж.	17	54	5	42	8	36	4	33	3	30
Вік	44,6 (32,0–58,0)				67,4 (52,0–66,0)				32,7 (24,0–46,0)	

Таблиця 2. Лабораторна характеристика загальних ознак запального процесу хворих обох груп

Показник	Перша група	Друга група
Лейкоцити, 10^9 /мл	15,9±4	10,4±2,6
Паличкоядерні нейтрофіли, %	12,1±2,8	9,8±2,9
ШОЕ, мм/ч	227,4±4,2	18,2±3,8

За результатами дослідження рівень С-РП у хворих обох груп на першу добу був достовірно вищим, ніж у здорових осіб ($p < 0,05$), однак у хворих на НП вихідні показники були значно вищими порівняно із хворими з ІЗ ХОЗЛ. У подальшому до третьої доби він поступово знижувався, залишаючись вищим від групи контролю в обох групах ($p < 0,05$), та досягав нормальних показників на дев'яту добу ($p > 0,05$). Призначення додаткової сурфактантної терапії хворим на НП сприяло більш швидкому зниженню рівня С-РП з першої до третьої діб, оскільки вихідний рівень С-РП у хворих 1Б-підгрупи був достовірно вищим, ніж у хворих 1А-підгрупи ($p < 0,05$), а на третю добу достовірної різниці не визначалося.

Зміни рівнів SP-D протягом перебігу процесу, отримані у хворих в процесі оцінки вираження запалення, представлені в таблиці 4.

За результатами дослідження, рівень SP-D на першу добу у хворих на НП в обох підгрупах був достовірно вищий відносно групи контролю ($p < 0,05$). У період з першої до третьої діб у хворих обох підгруп спостерігалось достовірне наростання показників SP-D ($p < 0,001$), причиною чого можуть бути механізми розвитку гострого запального процесу та порушення проникності капілярів при запаленні, що збільшує по наростаючій вихід SP-D у кров'яне русло. Таким чином, достовірна різниця відносно здорових осіб на третю добу зберігалася в обох підгрупах. На дев'яту добу рівні SP-D в першій групі не відрізнялися від показників здорових осіб ($p > 0,1$), однак рівень SP-D у 1Б-підгрупі був достовірно нижчим відносно 1А-підгрупи ($p < 0,05$), що вказує на позитивний вплив сурфактантної терапії на процес відновлення легеневої тканини. Результати обох груп відображені на рисунку 2.

Таблиця 3. Зміна рівнів С-РП у процесі лікування препаратом "Ліпін" у хворих на НП та ІЗ ХОЗЛ порівняно із здоровими особами

Група	С-РП, 1-ша доба Me [25–75 %] г/л	С-РП, 3-я доба Me [25–75 %] г/л	С-РП, 9-та доба Me [25–75 %] г/л
НП без ліпіну	74,4 [22,99–188,75]*°#	32,41 [12,60–98,01]*°#	5,8 [4,21–7,66]*°
НП з ліпіном	111,3 [75,46–161,6]*°#	40,4 [16,17–129,3]*°#	5,43 [4,1–7,3]*
ІЗ ХОЗЛ без ліпіну	36,35 [11,42–45]*°#	18,1 [6,72–24,7]*°#	5,4 [4,36–6,18]*
ІЗ ХОЗЛ з ліпіном	24,75 [17,0–41,1]*°#	12,6 [8,21–20,38]*°#	5,85 [5,98–9,95]*
Здорові особи	5,5 [5,42–5,59]		

Примітки: 1) * – $p < 0,05$ за критерієм Вілкоксона у кожній групі окремо;
2) ° – $p < 0,05$ за критерієм Манна–Уїтні відносно групи контролю;
3) # – $p < 0,05$ за критерієм Манна–Уїтні між групами.

Таблиця 4. Зміна рівнів SP-D у процесі перебігу запального процесу в хворих на НП порівняно із здоровими особами

Група	SP-D, 1-ша доба Me [25–75 %] нг/мл	SP-D, 3-я доба Me [25–75 %] нг/мл	SP-D, 9-та доба Me [25–75 %] нг/мл
НП без ліпіну	441,892 [348,387–591,537]*°#	592,351 [513,109–699,203]*°	301,075 [217,204–367,74]*°#
НП з ліпіном	480,967 [368,419–580,176]*°#	692,927 [467,205–846,465]*°	206,014 [186,607–257,334]*°#
ІЗ ХОЗЛ без ліпіну	586,487 [451,351–805,376]*°#	532,375 [413,984–689,346]*°	417,568 [248,713–543,430]*°#
ІЗ ХОЗЛ з ліпіном	738,844 [542,090–942,508]*°#	649,445 [411,772–848,149]*°	342,960 [239,232–666,341]*°#
Здорові особи	240,400 [164,744–380,000]		

Примітки: 1) * – $p < 0,05$ за критерієм Вілкоксона;
2) ° – $p < 0,05$ за критерієм Манна–Уїтні відносно групи контролю;
3) # – $p < 0,05$ за критерієм Манна–Уїтні між групами.

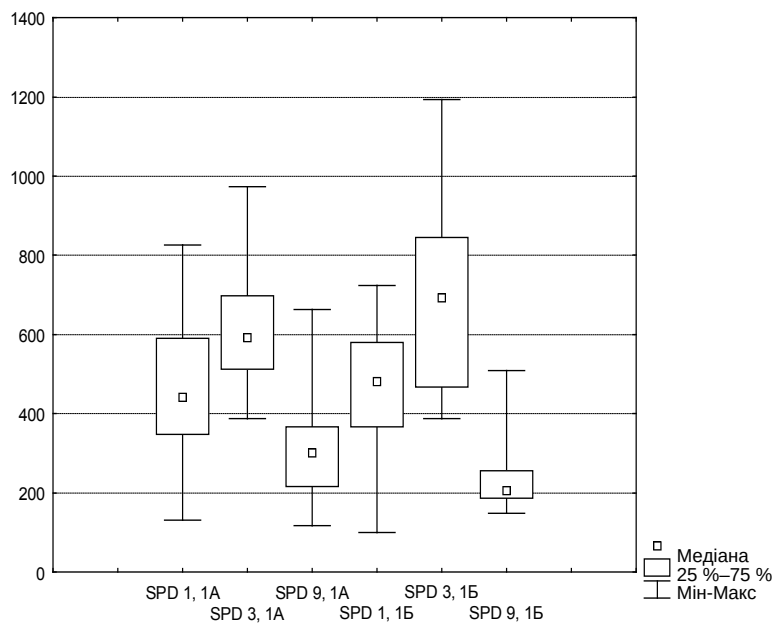


Рис. 2. Відображення змін SP-D у хворих 1А- та 1Б-підгруп на першу, третю та дев'яту доби перебування у стаціонарі.

У хворих з ІЗ ХОЗЛ вихідний рівень SP-D на першу добу був достовірно вищим відносно здорових осіб ($p < 0,001$). За період з першої до третьої доби рівень SP-D поступово знижувався в обох підгрупах, зберігаючи різницю відносно групи контролю, що зумовлене патогенетичним хронічним запаленням, яке супроводжує перебіг ХОЗЛ та збільшує свою інтенсивність з появою інфекційного загострення. Всі показники були достовірно вищими відносно групи контролю ($p < 0,001$). Однак достовірних відмінностей показників між підгрупами не було ($p > 0,1$).

На дев'яту добу в підгрупі хворих з ІЗ ХОЗЛ та додатковою терапією фосфатидилоліном показники SP-D не відрізнялися відносно здорових осіб ($p > 0,1$), тоді як у підгрупі без додавання сурфактантної терапії показники були достовірно вищими від групи контролю. Також була достовірна різниця між самими підгрупами. В даній ситуації

результати вказують на можливість зниження вираження хронічного запального процесу в респіраторному тракті хворих з ІЗ ХОЗЛ, як одного з основних патогенетичних факторів, під впливом проведення сурфактантної терапії. Результати представлені на рисунку 3.

Підсумовуючи отримані результати, варто відмітити, що доповнення стандартної лікувальної програми сурфактантною терапією у хворих на НП призводить до достовірно кращого зниження рівня SP-D ($p < 0,001$), хоча результати обох підгруп не відрізнялися відносно групи контролю на дев'яту добу ($p = 0,86$). У хворих з ІЗ ХОЗЛ проведення сурфактантної терапії сприяло зниженню рівнів маркера на дев'яту добу до показників, що не відрізнялися достовірно від групи контролю ($p > 0,1$), тоді як рівні SP-D у хворих на стандартній лікувальній програмі були достовірно вищими від здорових осіб ($p < 0,05$).

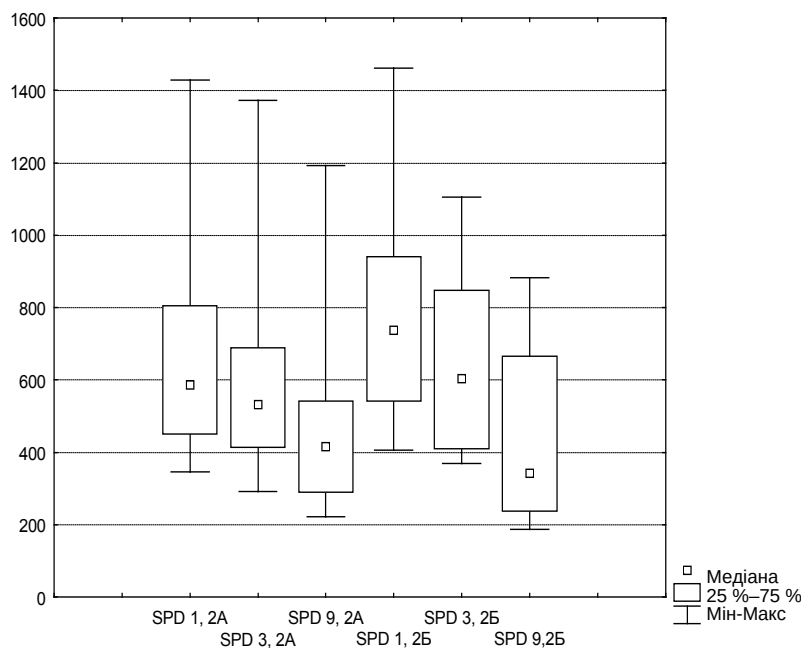


Рис. 3. Відображення змін SP-D у хворих 2А- та 2В-підгруп на першу, третю та дев'яту доби перебування у стаціонарі.

ВИСНОВКИ 1. Проведення сурфактантної терапії у хворих з ІНДШ впливає на перебіг запального процесу, підвищуючи швидкість зниження його вираження, тим самим впливаючи на перебіг інфекційних епізодів.

2. Сурфактантна терапія краще впливає на С-РП, як маркер СЗВ, у хворих із гострими респіраторними епізодами порівняно з загостренням хронічного процесу.

3. Зниження рівнів SP-D на дев'яту добу в підгрупах з сурфактантною терапією обох груп характеризується достовірно кращими показниками ($p < 0,05$) відносно хворих зі стандартною лікувальною програмою, вказуючи на скорочення термінів поступового відновлення легеневої тканини в процесі лікування препаратами сурфактанту.

4. SP-D може слугувати маркером відновлення легеневої тканини та покращувати перебіг гострих інфекційних епізодів, зменшуючи вираження запалення у хворих з ІНДШ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лимарев В. М. Клиническая эффективность использования фосфатидилхолиновых липосом (липила) в лечении ХОЗЛ с анемическим синдромом у лиц перенесших туберкулез легких / В. А. Лимарев // Кримський терапевтичний журнал. – 2011. – № 1. – С. 79–82.

2. Нестеров Е. Н. Сурфактантная система легких и коррекция ее нарушений при бронхолегочных заболеваниях / Е. Н. Нестеров, Г. Н. Паневская // Пульмонология. – 2000. – № 3. – С. 19–25.

3. Островський М. М. Сурфактантна система легень при затяжних пневмоніях та шляхи оптимізації її медикаментозної корекції / М. М. Островський // Гал. лік. вісник. – 2003. – № 3. – С. 61–65.

4. Перцева Т. О. Анамнестичні та клініко-функціональні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у залежності від характеру й ступеня мікробного навантаження нижніх дихальних шляхів / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна // Укр. пульмонолог. журн. – 2009. – № 2. – С. 26–30.

5. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія": наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – Київ, 2007. – 146 с.

6. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 4, част. I. – С. 5–17.

7. Lung Surfactant Protein D (SP-D) Response and Regulation During Acute and Chronic Lung Injury / M. Q. Gaunsbaek, K. J. Rasmussen, M. F. Beers [et al.] // Lung. – 2013. – Vol. 191. – P. 295–303.

8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report [Electronic Resource] / WHO, 2013. – Режим доступу : <http://www.goldcopd.com/>.

9. Hartl D. Surfactant protein D in human lung diseases / D. Hartl, M. Griese // European Journal of Clinical Investigation. – 2006. – Vol. 36. – P. 423–435.

10 Surfactant proteins SP-A and SP-D in human health and disease / U. Kishore, A. López Bernal, M. F. Kamran [et. al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. – 2005. – Vol. 53. – P. 399–417.

11 Griese M. Pulmonary surfactant in health and human lung diseases: state of the art / M. Griese // Eur Respir J. – 1999. – Vol. 13. – P. 1455–1476

12 Willson D. F. The Future of Exogenous Surfactant Therapy / D. F. Willson, R. H. Notter // Respiratory Care. – 2011. – Vol. 56. – № 9. – P. 1369–1388.

Отримано 02.06.15