

Сучасні підходи до терапії пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень

І.Я. Господарський¹, Н.І. Рега¹, Х.О. Господарська²

¹Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна

²КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради, Тернопіль, Україна

Анотація. Мета: дослідження бета-глюканів 1,3 та 1,6 у складі дієтичної добавки Імунсил® D3 у пацієнтів із частими загостреннями хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). **Об'єкт і методи дослідження.** Під наглядом протягом 1 року перебували 42 пацієнти з ХОЗЛ (група С за класифікацією GOLD), які мали 2–4 клінічні загострення протягом попереднього року. Пацієнти 1-ї групи (n=22) отримували тіотропію бромід і стандартне лікування загострень відповідно до протоколу лікування ХОЗЛ, 2-ї (n=20) — на початку спостереження додатково вживали Імунсил® D3 по 1 капс. 2 рази на добу протягом 1 міс. **Результати.** Вживання дієтичної добавки Імунсил® D3 сприяло збільшенню кількості клітин з активністю натуральних кілерів і клітин моноцитарно-макрофагальної ряду (CD14), а також відновленню імунорегуляторного індексу. Лікування з додатковим вживанням дієтичної добавки сприяло зменшенню кількості загострень ХОЗЛ і достовірно зменшувало потребу в антибіотиках у пацієнтів із ХОЗЛ протягом наступного року після лікування. **Висновок.** Вживання дієтичної добавки Імунсил® D3 по 1 капс. 2 рази на добу протягом 1 міс може бути рекомендоване пацієнтам із ХОЗЛ з частими клінічними загостреннями (групи С і D).

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ХОЗЛ, лікування, Імунсил® D3.

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — хвороба 2-ї половини життя, яка частіше виникає у чоловіків-курців віком старше 40 років. Першими симптомами, з якими пацієнт найчастіше звертається до лікаря, є кашель і задишка, що часто супроводжуються свистячим диханням з виділенням мокротиння, спочатку в невеликій кількості, здебільшого зранку [1, 2].

Найбільш раннім проявом, який з'являється у віці до 40–50 років життя, є кашель. До цього ж часу в холодні сезони починають виникати повторні затяжні епізоди респіраторних інфекцій, які не зв'язуються спочатку в одне захворювання. Задишка, що виникає при фізичному навантаженні, починає турбувати пацієнта в середньому на 8–10 років пізніше за появу кашлю. Проте у ряді випадків можливий початок захворювання із задишки чи практично одночасна поява кашлю і задишки [1].

Як правило, пацієнти вперше звертаються до лікаря вже зі сформованою клінічною картиною захворювання, що суттєво впливає на можливість ефективного лікування і прогноз. Значною мірою це пов'язано з недостатнім рівнем виявлення ХОЗЛ на ранніх етапах хвороби. Згідно з даними Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України, ХОЗЛ відмічають у 4% населення України, близько 1,5 млн осіб. Експерти ж стверджують, що реальна кількість хворих може сягати 10% населення. З кожних 7 пацієнтів діагноз своєчасно встановлюють лише в одного. При цьому очікувана середня тривалість життя пацієнта з ХОЗЛ після встановлення II групи інвалідності становить близько 5,5 року [1, 2].

При лікуванні хворих на ХОЗЛ зазвичай керуються такими базовими принципами:

1. Усунення факторів, що викликають розвиток і прогресування захворювання, у першу чергу тютюнопаління.
2. У фазу загострення ХОЗЛ терапія повинна бути спрямована на усунення запального процесу в бронхах, поліпшення бронхіальної прохідності, відновлення порушеної загальної та місцевої імунологічної реактивності.
3. Протирецидивна і підтримувальна терапія, яка теж значною мірою спрямована на відновлення імунологічної реактивності організму пацієнта та респіраторної функції [2].

Припинення тютюнопаління є вкрай важливим заходом, який суттєво поліпшує прогноз захворювання. Цей крок займає чільне місце в лікуванні хворих на ХОЗЛ. Припинення тютюнопаління

знижує ступінь і швидкість погіршення показників функції зовнішнього дихання, у тому числі об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) [3]. Застосування інгаляційних бронхолітиків здебільшого здійснюється шляхом застосування дозованих аерозолів за допомогою інгаляторів або спейсерів і сухих порошоків [1, 4].

Препаратами 1-го вибору при терапії ХОЗЛ є інгаляційні блокатори М-холінорецепторів. Вони характеризуються більш вираженою бронхолітичною дією і мінімальною кількістю побічних реакцій порівняно з іншими групами бронхолітиків (агоністи β_2 -адренорецепторів); низька інтенсивність їх проникнення через слизові оболонки при інгаляційному введенні обмежує розвиток системних побічних ефектів. Серед препаратів блокаторів М-холінорецепторів найбільш широке застосування отримав тіотропію бромід. Встановлено, що його застосування сприяло достовірному покращанню якості життя порівняно з пацієнтами групи плацебо. Суттєве клінічне поліпшення стосувалося також значного підвищення показників фізичної активності, зменшення вираженості суб'єктивних проявів симптомів захворювання і навіть покращання за шкалою депресії [4].

Але в останні роки виявилось, що саме кількість загострень є кардинальним критерієм, що визначає не лише якість життя, але й тяжкість симптомів і прогноз хвороби, а також вирішальним чином впливає на тривалість життя пацієнтів [3, 5–12]. Тяжке загострення захворювання може призвести до гострої дихальної недостатності та стати причиною смерті хворих на ХОЗЛ [8–10]. За даними міжнародної статистики, госпітальна летальність хворих із загостренням ХОЗЛ становить 8%, а через 1 рік після загострення — 23% [8, 10].

Клініцистам відомо, що після перенесеного загострення, навіть у разі його адекватного лікування, важко або практично неможливо відновити функцію легень до початкового рівня [8, 10]. Наростаюча задишка, слабкість обмежують виконання пацієнтом звичних фізичних навантажень та призводять до детренованості та м'язової атрофії, а хронічна гіпоксемія та зміни реологічних властивостей крові викликають порушення мікроциркуляції в легенях, міокарді та інших органах і системах [13, 14]. Значно зростають медикаментозне навантаження на хворого та витрати на лікування. Ось чому зниження частоти загострень є метою довготривалої терапії ХОЗЛ, а зменшення витрат на лікування загострень у майбутньому дозволить обмежити економічний тягар ХОЗЛ на загальнодержавному рівні [5, 7, 12, 15].

Саме цей факт став свого часу підставою для запровадження принципово нової клінічної класифікації ХОЗЛ (ABCD), коли до уваги беруться не тільки порушення функції зовнішнього дихання, але і частота загострень хвороби [1, 2]. При цьому треба пам'ятати, що $1/2-2/3$ усієї кількості загострень — інфекційні, тобто чітко пов'язані з розвитком вірусного чи вірусно-бактеріального запального процесу в бронхах на тлі порушення місцевого (мукозального) імунітету. Перманентно персистуюче низькоінтенсивне запалення при цьому втягує не лише бронхолегеневу систему — воно впливає практично на весь організм. Саме тому при частих загостреннях ХОЗЛ формується так зване «низькоінтенсивне системне запалення», яке супроводжується достовірним зростанням ризику інфаркту міокарда, серцевої недостатності, злоякісних новоутворень (передусім раку легень), пневмонії, цукрового діабету 2-го типу. Ось чому розробка принципово нових підходів до зниження частоти загострень ХОЗЛ є край важливим завданням. Слід пам'ятати, що вплив препарату як на рівень смертності, так і на частоту та ризик загострень, може бути оцінений лише у процесі довготривалих досліджень з урахуванням даних кожного конкретного випадку [1, 14].

Одним із перспективних напрямків корекції є застосування імунотропних засобів, які через вплив на стан мукозального імунітету можуть забезпечити зниження частоти загострень ХОЗЛ [1].

Серед імуностимуляторів особливе місце займають бета-глюкани — плейотропні модифікатори імунної відповіді, частіше бактеріального (рідше — рослинного) походження [16–18]. Вони складаються з мономерів D-глюкози, з'єднаних бета-глікозидними зв'язками, які не ферментуються в шлунково-кишковому тракті. Особлива тримірна структура бета-глюканів (наявність патоген-асоційованих молекулярних патернів (Pathogen-associated molecular patterns — PAMPs) [19] забезпечує їх адресну взаємодію з дектиновими рецепторами на поверхні макрофагів відразу після всмоктування й активного перенесення в підслизовий шар [17]. Результатом стає посилення фагоцитарної функції клітин моноцитарно-макрофагального ряду не тільки в кишечнику, але практично в усіх тканинах [15, 16].

Окрім того, активація макрофагів і натуральних кілерів (Natural killer (NK)-клітин) бета-глюканами практично відразу запускає цілий каскад плейотропних ефектів, здебільшого за рахунок виділення прозапальних цитокінів. Частина бета-глюканів, які всмокталися в кишечнику, з током крові потрапляють через ворітну вену в печінку і через взаємодію з купферівськими клітинами стимулюють механізми системного імунітету [16].

Проте домінуючим аспектом імуностимулюючого впливу бета-глюканів все-таки є стимуляція місцевого (мукозального імунітету) за рахунок відновлення фагоцитарної активності макрофагів, забезпечення завершеного фагоцитозу (синтез реактивних сполук кисню в лізосомах), нарощування продукції секреторного імуноглобуліну А тощо [20, 21]. На відміну від традиційних стимуляторів фагоцитозу, бета-глюкани не стимулюють аутоімунні та алергічні реакції. Їх застосування високобезпечно, оскільки практично виключає ризики надмірної стимуляції імунної відповіді [18]. Саме ці аспекти спонукали нас до дослідження бета-глюканів 1,3 та 1,6 у складі дієтичної добавки Імунсил® D3 у пацієнтів із частими загостреннями ХОЗЛ.

Об'єкт і методи дослідження

Під нашим наглядом протягом 1 року перебували 42 пацієнти з ХОЗЛ (група С за класифікацією Глобальної ініціативи з хронічного обструктивного захворювання легень (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD)), у яких відмічали 2–4 клінічні загострення протягом попереднього року. Пацієнти рандомізовані на 2 групи, зіставні за віковими, гендерними та клінічними ознаками.

Тяжкість перебігу, частоту загострень, стратифікацію симптомів і вимірювання показників зовнішнього дихання (ОФВ₁, форсовану життєву ємність легень та їх співвідношення) проводили відповідно до останніх рекомендацій GOLD [1, 2]. Показники клі-

тинного імунітету визначали за кластерами диференціювання на клітинах венозної крові за допомогою проточного цитофлуориметра «Beckman Coulter».

Пацієнти 1-ї групи (n=22) отримували тіотропію бромід і стандартне лікування загострень відповідно до протоколу лікування ХОЗЛ, 2-ї (n=20) — на початку спостереження додатково вживали Імунсил® D3 по 1 капс. 2 рази на добу протягом 1 міс.

Результати та їх обговорення

Функцію зовнішнього дихання і клінічну тяжкість за опитувальником CAT (COPD Assessment Test) оцінювали на початку лікування та через 1 рік — наприкінці терміну спостереження. Показники функції зовнішнього дихання достовірно не змінювалися в обох групах, достовірної різниці між спірометричними показниками у 1-ї (контрольної) та 2-ї (дослідній) групах не виявлено (p>0,05). Проте у 1-ї групі через 1 рік у 2 пацієнтів відмічено перехід на тяжчу стадію ХОЗЛ (з II на III) через повторні інфекційні загострення).

Відповідно до опитувальника CAT у 5 пацієнтів 1-ї (контрольної) групи виявлено також тенденцію до погіршення показника тяжкості. У той самий час у хворих, які вживали Імунсил® D3, показник за CAT погіршився лише в 1 хворого.

У пацієнтів 1-ї групи відмічали суттєве зниження показників клітинного імунітету, що проявлялося в першу чергу зменшенням кількості клітин з активністю натуральних кілерів (p<0,05 щодо норми) і клітин моноцитарно-макрофагального ряду (CD14; p<0,05 щодо норми), а також суттєвим зниженням імунорегуляторного індексу (p<0,05 щодо норми). Протягом 1 року спостереження ці показники не відновлювалися, більше того — відмічена тенденція до подальшого зниження імунорегуляторного індексу (p>0,05 у динаміці). На противагу цьому вживання Імунсил® D3 забезпечило збільшення кількості клітин з активністю натуральних кілерів (p<0,05) і клітин моноцитарно-макрофагального ряду (CD14; p<0,05), а також сприяло відновленню імунорегуляторного індексу (p<0,05) (таблиця).

Таблиця Показники популяцій імуніцитів у хворих на ХОЗЛ на тлі застосовуваних схем лікування

Показник	1-ша група (контрольна), n=22		2-а група (Імунсил® D3), n=20	
	До лікування	Через 1 рік	До лікування	Через 1 рік
CD3-клітини, %	46,71±4,11	48,52±4,44	47,11±3,84	49,15±5,56
CD4-клітини, %	36,56±3,33	36,17±3,64	35,42±3,07	42,43±4,78
CD8-клітини, %	35,36±2,89	38,92±3,13	33,33±2,25	32,07±4,06
CD16-клітини, %	14,89±1,92	15,64±1,31	13,65±2,50	18,19±1,67**
CD14-клітини, %	1,11±0,15	1,34±0,09	1,24±0,11	4,44±0,26**
CD16/56-клітини, %	7,78±0,67	7,12±0,55	6,67±0,98	15,16±1,01**
Імунорегуляторний індекс	1,07±0,17	0,93±0,12	1,06±0,14	1,31±0,11**

*p<0,05 порівняно з показником до лікування; **p<0,05 порівняно з показником контрольної групи.

Найважливішим результатом застосування імуностимулюючої терапії стало суттєве зниження частоти загострень — з 2,6±0,5 протягом попереднього року до 1,8±0,4 після 1-місячного курсу лікування з додаванням дієтичної добавки Імунсил® D3 (p>0,05, але цілком ймовірно, що різниця була би достовірною у випадку більшої кількості спостережень). При цьому частота загострень ХОЗЛ у контрольній групі взагалі не змінилася: 2,5±0,6 до спостереження і 2,7±0,6 — протягом наступного року (p>0,05).

Натомість необхідність у застосуванні антибіотиків у хворих 2-ї групи зменшилася достовірно: у пацієнтів, що вживали Імунсил® D3, — з 2,3±0,3 до 1,1±0,2 (p<0,05), у той час як у контрольній групі потреба в антибіотиках залишалася сталою: 2,4±0,5 до спостереження і 2,2±0,3 протягом наступного року (p>0,05). Тобто кількість загострень у пацієнтів, які вживали Імунсил® D3, зменшилася здебільшого за рахунок інфекційних варіантів.

Таким чином, вживання дієтичної добавки Імунсил® D3 по 1 капс. 2 рази на добу протягом 1 міс може бути корисним пацієнтам із ХОЗЛ з частими клінічними загостреннями (групи С і D).

Висновки

1. Вживання дієтичної добавки Імунсил® D3 забезпечило збільшення кількості клітин з активністю натуральних кілерів ($p < 0,05$) і клітин моноцитарно-макрофагального ряду (CD14, $p < 0,05$), а також сприяло відновленню імунорегуляторного індексу ($p < 0,05$).

2. Вживання дієтичної добавки Імунсил® D3 протягом 1 міс сприяло зменшенню кількості загострень ХОЗЛ ($p > 0,05$) і достовірно знижувало потребу в антибіотиках у пацієнтів із ХОЗЛ ($p < 0,05$) протягом наступного року після лікування.

3. Вживання дієтичної добавки Імунсил® D3 по 1 капс. 2 рази на добу протягом 1 міс може бути рекомендоване пацієнтам із ХОЗЛ з частими клінічними загостреннями (групи С і D).



Список використаної літератури

1. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах: хронічне обструктивне захворювання легень (2020) Київ, Національна академія медичних наук України. www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova_hozl_2020.pdf.
2. GOLD (2020) 2020 REPORT — Global Initiative for COPD. goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/03/GOLD-2020-POCKET-GUIDE-ver1.0_FINAL-WMV.pdf.
3. Dransfield M.T., Kunisaki K.M., Strand M.J. et al. for the COPD Gene Investigators (2017) Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 195: 324–330.
4. Beeh K.M., Derom E., Echave-Sustaeta J. et al. (2016) The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler® ENERGITO® study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 11: 193–205.
5. Abudagga A., Sun S.X., Tan H., Solem C.T. (2013) Exacerbations among chronic bronchitis patients treated with maintenance medications from a US managed care population: an administrative claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 8: 175–185.
6. Dhamane A.D., Moretz C., Zhou Y. et al. (2015) COPD exacerbation frequency and its association with health care resource utilization and costs. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 10: 2609–2618.
7. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Patel I.S. et al. (2003) Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur. Respir. J.*, 22: 931–936.
8. Halpin D.M.G., Decramer M., Celli B.R. et al. (2017) Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respir. Med.*, 128: 85–91.
9. Kerkhof M., Freeman D., Jones R. et al. for the Respiratory Effectiveness Group (2015) Predicting frequent COPD exacerbations using primary care data. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 10: 2439–2450.
10. Müllerová H., Shukla A., Hawkins A., Quint J. (2014) Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open*, 4(12): e006171.
11. Müllerova H., Maselli D.J., Locantore N. et al. (2015) Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*, 147: 999–1007.
12. Pasquale M.K., Sun S.X., Song F. et al. (2012) Impact of exacerbations on health care cost and resource utilization in chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic bronchitis from a predominantly Medicare population. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 7: 757–764.

Відомості про авторів:

Господарський Ігор Ярославович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна.

Рєга Надія Іванівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри вищої медсестринської освіти, догляду за хворими та клінічної імунології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна.

Господарська Христина Остапівна — кандидат медичних наук, імунолог-алерголог КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР, Тернопіль, Україна.

Адреса для кореспонденції:

Господарський Ігор Ярославович
46001, Тернопіль, майдан Волі, 1

13. Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. et al.; ECLIPSE Investigators (2011) Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N. Engl. J. Med.*, 365: 1184–1192.
14. Wheaton A.G., Cunningham T.J., Ford E.S., Croft J.B. for the Centers for Disease Control and Prevention (2015) Employment and activity limitations among adults with chronic obstructive pulmonary disease – United States. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 64: 289–295.
15. Bollmeier S.G., Hartmann A.P. (2020) Management of chronic obstructive pulmonary disease: A review focusing on exacerbations. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 77(4): 259–268.
16. Ali M.F., Driscoll C.B., Walters P.R. et al. (2015) Beta-glucan-activated human B lymphocytes participate in innate immune responses by releasing proinflammatory cytokines and stimulating neutrophil chemotaxis. *J. Immunol.*, 195: 5318–5326.
17. Soltanian S., Stuyven E., Cox E., Sorgeloos P., Bossier P. (2009) Beta-glucans as immunostimulant in vertebrates and invertebrates. *Crit. Rev. Microbiol.*, 35: 109–138. doi: 10.1080/10408410902753746.
18. Vetricka V., Vannucci L., Sima P. (2019) Beta Glucan: Supplement or Drug? From Laboratory to Clinical Trials. *Molecules*, 24(7): 1251.
19. Zipfel C., Robatzek S. (2010) Pathogen-associated molecular pattern-triggered immunity: Veni, vidi...? *Plant. Physiol.*, 154: 551–554.
20. Dawood M.A.O., Eweedah N.M., Moustafa E.M., Shahin M.G. (2019) Synbiotic effects of *Aspergillus oryzae* and beta-glucan on growth and oxidative and immune responses of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Probiot. Antimicrob. Proteins*, doi: 10.1007/s12602-018-9513-9.
21. Vetricka V., Richter J., Svozil V. et al. (2013) Placebo-driven clinical trials of Transfer Point Glucan #300 in children with chronic respiratory problems: Antibody production. *Am. J. Immunol.*, 9: 43–47.

Modern approaches to the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease

I.Ya. Hospodarsky¹, N.I. Rega¹, Kh.O. Hospodarska²

¹Ternopil National Medical University named after

I.Ya. Gorbachevsky, Ternopil, Ukraine

²Ternopil Regional Clinical Hospital, Ternopil, Ukraine

Abstract. Objective: to study beta-glucans 1,3 and 1,6 as part of the dietary supplement Immunsil® D3 in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Object and methods of research.** 42 patients with COPD (group C according to GOLD classification) who had 2–4 clinical exacerbations during the previous year were monitored for 1 year. Patients of the 1st group (n=22) received tiotropium bromide and standard treatment of exacerbations, according to the COPD treatment protocol, the 2nd group (n=20) at the beginning of the observation additionally used Immunsil® D3 1 caps. 2 times a day for 1 month. **Results.** The use of the dietary supplement Immunsil® D3 contributed to an increase in the number of cells with the activity of natural killers and cells of the monocyte-macrophage series (CD14), as well as the restoration of the immunoregulatory index. Dietary supplementation use reduced the exacerbation of COPD and significantly reduced the need for antibiotics in patients with COPD within the next year after treatment. **Conclusion.** Use of dietary supplement Immunsil® D3 1 caps. 2 times a day for 1 month may be recommended for patients with COPD with frequent clinical exacerbations (groups C and D).

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, COPD, treatment, Immunsil® D3.

Information about the authors:

Hospodarsky Igor Ya. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of clinical immunology, allergology and general care of patients of Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachevsky, Ternopil, Ukraine.

Rega Nadiya I. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Higher Nursing Education, Patient Care and Clinical Immunology of Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachevsky, Ternopil, Ukraine.

Hospodarska Khrystyna O. — Candidate of Medical Sciences, Immunologist-Allergist of Ternopil Regional Clinical Hospital, Ternopil, Ukraine.

Address for correspondence:

Igor Hospodarsky
46001, Ternopil, Maidan Voli, 1

Надійшла до редакції/Received: 20.12.2021

Прийнято до друку/Accepted: 22.12.2021