

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ
КВЕРЦЕТИНУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ У ПОЄДНАННІ
ІЗ ВІСЦЕРАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ**

Г.А. Фадєєва

Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

В статтє приведенє результати клінічєского применєня блокатора 5-ліпоксигєназы кверцєтина в сравнєнии с общєпринятым базисным лечєниєм у пациентов с бронхиальной астмой и висцєральным ожирєниєм. Установлєно, что комбинированное лечение с применєниєм кверцєтина обеспєчивает болєє высокую клинєческую эффєктивность тєрапии, что проявилось достовєрным улущєниєм показатєлєй функции внєшнєго дыхания за счєт умєньшєния вырєженности нарушєний в клеточном иммунитєтє, снижєния продукии провоспалитєльных цитокинєв, лейкотриєнов, повышєния противовоспалитєльного ИЛ-10. Результати позволєют рєкомендовать кверцєтин в качєствє средства патогєнитєческой тєрапии больнєх бронхиальной астмой и висцєральным ожирєниєм.

Ключєвыє слова: бронхиальная астма, висцєральнє ожирєниє, кверцєтин.

У статтї наведєні результати клінічного застосування блокатора 5-ліпоксигєназы кверцєтину порівняно із загальнопринятим базисним лікуваннєм у хворих на бронхіальну астму у поєднанні із вісцєральним ожиріннєм. Встановлєно, що комбїнованє лікуваннє із залучєннєм кверцєтину забезпєчує бїльш високу клінічну еффєктивність тєрапїї, що проявилось достовєрним покращєннєм показникїв функції зовнїшнього дыхания за рахунок змєншєния вираженности зрушєнь у клітинному иммунитєтї, знижєния продукии прозапалнєх цитокинїв, лейкотриєнїв, пїдвищєния протизапалнєго ІЛ-10. Результати дозволєють рєкомендувати кверцєтин як засїб патогєнитєчної тєрапїї хворих на бронхіальну астму у поєднанні із вісцєральним ожиріннєм.

Ключєві слова: бронхіальна астма, вісцєральнє ожиріннє, кверцєтин.

ВСТУП

Роль клітинно-молекулярних імунних механїзмїв у патогєнезї бронхіальної астми (БА) та вісцєрального ожиріннє (ВО) при ізольованому їх перебїгу доведєна числєнними дослїдженнєми [1-3]. При поєднанні цих нєзологїй ожиріннє створєє передумови для погано контрольованого та тяжчого перебїгу БА, низької якостї життєя хворих [4-6].

При ВО спостєрїгаєтьє порушєния функції зовнїшнього дыхания (ФЗД), пїдвищєния бронхіальної гїперреактивности [5, 6], супресїя субпопуляцій Т-лімфоцитїв (CD4CD45RO+, CD8+) [2], високий рївень загального IgE [7], системнє порушєния синтезу цитокинїв (пїдвищуютьєя рївнї лептину, ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНП-α, знижуютьєя рївнї ІЛ-10), їнших медїаторїв та молекул, що має значєния для персистенції запалєния в бронхах [3, 5, 8]. Попередні нашї дослїдженнє є спївзвучними із результатами зарубїжних авторїв і показали, що у мїру наростаннєя їндексу маси тїла (ІМТ) у хворих на БА збїльшуютьєя рївнї сироваткового лептину, ІЛ-6, цистєїнілових лейкотриєнїв (ЛТ). У хворих на БА із ВО концентрація ІЛ-10 нижча порівняно із хворими на БА із нормальною масою тїла [4, 8, 9]. Тобто пїдвищєна продукии медїаторїв запалєния і знижєния протизапалнєго ІЛ-10 – одна із ланок патогєнезу, яка пояснює бїльш тяжкий перебїг БА на фонї ВО.

Крїм того, було вивчєно вплив базисного протизапалнєго лікуваннєя на перебїг ізольованої БА та в поєднанні із ожиріннєм, яке забезпєчило змєншєния вираженности цитокинєвих порушєнь, але у хворих на БА у

поєднанні із ВО базисна ступенева терапія лише частково ліквідувала виявлені зрушення [4]. Інгаляційні глюкокортикоїди (іГК) мають виражений протизапальний місцевий ефект при мінімальній системній активності, пригнічуючи запалення у бронхах, яке у хворих на БА, поєднану із ВО, підтримується медіаторами запалення вісцеральної жирової тканини. Тому обґрунтованим є додаткове призначення препаратів для корекції системної запальної реакції. Із цією метою було використано статини, розвантажувально-дієтичну терапію та поліоксидоній [4]. Застосування системної глюкокортикоїдної терапії призводить до виникнення багатьох побічних ефектів, у тому числі і гіперлептинемії [9]. У зв'язку з тим, що гіперлептинемія при ВО сприяє підвищенню рівнів прозапальних цитокінів, хемокінів, експресії молекул адгезії ICAM-1 та CD18, маркерів активації лімфоцитів CD25, CD71, CD69 [8, 10] та бронхоконстрикторів – лейкотрієнів [11], буде доречним застосування у хворих на БА із ВО не тільки іГК, а й протизапального препарату із антилейкотрієновою дією, який би дав змогу прискорити настання контролю та подовжити час перебування хворого на цьому етапі перебігу БА. Відомо, що альтернативою призначенню високих доз іГК є комбінована терапія, коли середні дози іГК призначають у поєднанні із препаратами, яким притаманний певний потенціал протизапальної дії.

В одному із досліджень Peters-Golden M. et al. (2006) вивчено клінічну ефективність інгібітора лейкотрієнових рецепторів – монтелукаста - у хворих на БА із різною масою тіла і зроблено висновок, що у міру підвищення маси тіла показники ФЗД та відповідно кількість астма-контрольованих днів збільшуються у відповідь на монтелукаст, тоді як ефективність беклометазону у таких хворих була нижчою [6]. Монтелукаст, блокуючи рецептори цистеїнілових лейкотрієнів I типу, не діє на рецептори II типу, вплив лейкотрієнів на які призводить до підвищення судинної проникливості і розвитку фіброзу. Недоліком інгібітора 5-ліпоксигенази – зілеутону є гепатотоксичність [12]. Альтернативним препаратом, який пригнічує активність 5-ліпоксигенази, зменшуючи продукцію ЛТ₄, є біофлавоноїд – кверцетин [13]. Супресуючи нуклеарний фактор-каппа, який регулює експресію різних прозапальних цитокінів, кверцетин знижує продукцію ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8, гістаміну опасистими клітинами і базофілами [14], ІЛ-2, інтерферону- γ , пригнічує експресію рецепторів ІЛ-2 (CD25+) [15].

МЕТА РОБОТИ

Метою нашого дослідження було вивчення протизапальної ефективності кверцетину у хворих на БА у поєднанні із ВО.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 58 хворих на БА, обтяжену ожирінням із перебігом середньої тяжкості та тяжким. I групу склали 29 пацієнтів, які отримували загальноприйняте базисне лікування (іГК в середніх або високих дозах, пролонгований Я₂-агоніст та Я₂-агоніст короткої дії з потреби), II групу – 29 хворих, яким додатково призначали кверцетин водорозчинний 0,5 г внутрішньовенно 5 днів, потім перорально 6,0 г на добу протягом 3 місяців. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ПЗО).

Діагностику та лікування БА здійснювали згідно з Наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007р. “Протокол надання медичної допомоги хворим на бронхіальну астму”. Визначали масу тіла, зріст та ІМТ, показники якого оцінювали згідно з рекомендаціями ВООЗ. Відношення обсягу талії (ОТ) до об'єму стегон більше 0,85 у жінок і більше 0,9 у чоловіків, ОТ більший 94 см у чоловіків і більший 80 см у жінок (IDF, 2005) трактували як вісцеральний тип ожиріння.

ФЗД оцінювали спірографом «Метатест-2». За допомогою ІФА-наборів досліджували рівні сироваткового лептину (DRG, Німеччина), ІЛ-6, ІЛ-10 («Протеїновий контур», Росія), цистеїнілових лейкотрієнів C₄/D₄/E₄ (Neogen, США/Канада), загального ІgЕ («Полігност», Росія). Імунофенотипування лімфоцитів периферичної крові проводили непрямим імуофлуоресцентним методом для визначення CD4, CD8, CD23 (ТЗОВ «Сорбент», Росія); CD25 (Інститут експериментальної патології, онкології та радіології ім. Р.С. Кравецького, Україна).

Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики. Достовірність різниці середніх величин оцінювали за допомогою критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оцінюючи виразність клінічних симптомів, пацієнти із БА та ВО відрізнялися від таких із ізольованим перебігом БА більшою частотою кашлю із виділенням мокротиння, задишки при незначному фізичному навантаженні, нападів ядухи, множинних сухих хрипів при аускультатії. Щоденні напади ядухи та використання бронхолітиків короткої дії з потреби були одними із показників неконтрольованого перебігу БА.

При обстеженні хворих І та ІІ груп через 10 днів стаціонарного лікування виявлено зменшення частоти денних та нічних нападів ядухи, кашлю, виразності задишки, зникнення сухих хрипів. Щоденні напади реєструвалися у 72,7 % хворих І групи та 53,4 % - ІІ групи. Щодобові нічні напади були у 26,5 % та 10,4 % хворих відповідно. У структурі тяжкості нападів ядухи у хворих ІІ групи переважали легкі напади – 32,4 % та середньої тяжкості – 55,8 %, тоді як у хворих І групи переважали тяжкі – 29 % та середньої тяжкості напади – 61,5 %. Таким чином, залучення кверцетину до лікування хворих на БА із ВО сприяло вірогідному зниженню частоти денних та нічних нападів ядухи порівняно із такою у хворих І групи.

Тривалість ремісії, менша 3 місяців, зберігалась у 77,2 % хворих І групи і у 39 % хворих ІІ групи.

Позитивна клінічна динаміка супроводжувалася поліпшенням ФЗД в обстежених хворих (табл. 1). У пацієнтів ІІ групи додаткове застосування кверцетину сприяло зростанню ОФВ₁ (p<0,05) та ПШВ (p<0,05), ЖЄЛ мала тенденцію до збільшення порівняно із І групою.

Таблиця 1 - Динаміка показників функції зовнішнього дихання на фоні лікування

Показники (% до належних)	І група, n=29		ІІ група, n=29	
	до лікування	через 3 місяці лікування	до лікування	через 3 місяці лікування
ЖЄЛ	56,9 ± 1,91	59,9 ± 1,92	57,5 ± 1,33	60,1 ± 1,86
ОФВ ₁	55,9 ± 1,76	63,7 ± 1,71*	56,2 ± 1,74	69,0 ± 1,54**
ПШВ	44,4 ± 1,96	54,4 ± 1,81*	44,6 ± 1,92	63,3 ± 1,76**

* Вірогідність (p<0,05) між показниками до і після лікування.
** Вірогідність показників (p<0,05) після лікування порівнян із І групою

Оцінюючи клітинно-молекулярні механізми запалення, до лікування у хворих виявлено Т-лімфопенію, яка залишалася і після лікування. Отже, результати вивчення впливу кверцетину на рівень CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ показали відсутність відмінності між цими показниками у хворих обох груп (табл.2).

Дослідження експресії рецепторів ІgЕ (CD23⁺) продемонструвало більш виражену позитивну динаміку у хворих, які отримували на доповнення до загальноприйнятої терапії кверцетин, порівняно із пацієнтами І групи

($p < 0,05$). Базисне лікування сприяло зниженню рівня експресії активаційних маркерів лімфоцитів (CD25⁺) у хворих усіх груп, але найвищим він залишався у хворих I групи, удвічі перевищуючи показник ПЗО. У хворих II групи на фоні лікування кверцетином констатовано зменшення експресії рецепторів ІЛ-2 порівняно із хворими I групи ($p < 0,05$), що співзвучно із результатами експериментального дослідження Yu E.S. et al. (2008) [15].

Таблиця 2 - Експресія поверхневих диференціювальних антигенів мононуклеарів у ході різних методів лікування

Показник, %	Контроль, n=20	I група, n=29		II група, n=29	
		до лікування	після 3 місяців лікування	до лікування	після 3 місяців лікування
CD3 ⁺	56,5 ± 1,36	42,5 ± 1,38*	44,0 ± 1,24*	41,6 ± 1,39*	43,5 ± 1,36*
CD4 ⁺	39,9 ± 1,20	35,3 ± 0,73*	36,6 ± 0,73*	34,8 ± 0,83*	36,9 ± 0,71*
CD8 ⁺	26,7 ± 1,23	12,8 ± 0,71*	14,9 ± 0,88*	13,1 ± 0,72*	15,1 ± 0,73*
CD23 ⁺	3,3 ± 0,78	14,3 ± 1,10*	9,6 ± 0,79**	14,2 ± 1,08*	7,3 ± 0,50**○
CD25 ⁺	8,2 ± 0,76	27,8 ± 1,31*	17,6 ± 1,30**	28,2 ± 1,28*	13,8 ± 1,02**○

* Вірогідність показників ($p < 0,05$) порівняно з контролем.
 ** Вірогідність показників ($p < 0,05$) до і після лікування.
 ○ Вірогідність показників ($p < 0,05$) після лікування порівняно із I групою

Таким чином, залучення кверцетину порівняно із загальноприйнятим лікуванням призводило до більшого зниження експресії активаційних маркерів та рецепторів ІgE, що сприяло посиленню протизапального ефекту лікування.

Позитивний вплив кверцетину проявився також у більш вираженому зниженні прозапального ІЛ-6, цис ЛТ, що доведено експериментальними дослідженнями [14], та підвищенні протизапального ІЛ-10 порівняно із хворими I групи ($p < 0,05$). Так, у хворих на БА із ВО включення кверцетину до комплексної терапії супроводжувалося зменшенням ІЛ-6 на 50 %, цис ЛТ – на 45 %, тоді як у хворих I групи – на 26 % та 21 % відповідно. Протизапальний ІЛ-10 у хворих II групи зростає до (20,8 ± 1,45) пг/мл, перевищуючи показник ПЗО у 5 разів та показник I групи після лікування на 20,6 %, відображаючи позитивну динаміку терапії. При оцінці рівня лептину встановлено тенденцію до його зниження у хворих I групи та достовірне зниження у хворих II групи порівняно із показниками до лікування ($p < 0,05$), що пояснюється зменшенням рівнів ІЛ-6, який деякою мірою стимулює виробіток лептину [10]. Показники цитокинового статусу наведені у табл. 3.

Таким чином, динаміка цитокинів у ході лікування відображає зменшення активності запального процесу, пояснює зниження виразності обструктивних розладів ФЗД, забезпечуючи більш високу клінічну ефективність терапії іГК у комбінації із кверцетином у хворих на БА із ВО.

Вивчаючи вплив лікування на рівень загального ІgE, виявили його зниження у хворих обох груп ($p < 0,05$). Слід відмітити, що кількість загального ІgE у хворих II групи була нижчою, ніж у хворих I групи, та все ж перевищувала показник ПЗО у 3,5 рази ($p < 0,05$). Така тенденція у хворих II групи пояснюється більш вираженим зростанням ІЛ-10 та зниженням ІЛ-6 на фоні комбінованого лікування.

Таблиця 3 – Вміст цитокінів та цистеїнілових лейкотрієнів у динаміці лікування

Показник, пг/мл	Контроль, n=20	I група, n=29		II група, n=29	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІЛ-6	4,3 ± 0,31	24,2 ± 1,94 *	17,8 ± 1,74**	24,4 ± 2,53*	12,3 ± 1,22***
ІЛ-10	4,1 ± 0,43	9,2 ± 1,10*	16,5 ± 1,49**	9,3 ± 1,07*	20,8 ± 1,45***
Лептин	4,9 ± 0,54	35,8 ± 2,14*	32,3 ± 2,10	38,6 ± 2,06*	32,1 ± 1,94**
Цис ЛТ	66,8±7,95	340,0±39,24*	268,8±8,91**	341,5±37,35*	187,0±23,4***

* Вірогідність показників ($p < 0,05$) порівняно з контролем.
 ** Вірогідність показників ($p < 0,05$) до і після лікування.
 * Вірогідність показників ($p < 0,05$) після лікування порівняно із I групою

ВИСНОВКИ

1. Перевагами використання іГК та кверцетину у хворих на БА, обтяжену ВО, є достовірне покращання загального стану, зменшення частоти нападів ядухи, вираженості задишки, кашлю, поліпшення ФЗД.

2. Комплексне використання протизапальної терапії із залученням кверцетину дозволяє швидше забезпечити контроль над перебігом БА за рахунок впливу на патогенетичні механізми: зменшення вираженості зрушень у клітинному імунітеті (зниження CD23, CD25), зниження продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-6, лептину), лейкотрієнів та підвищення протизапального ІЛ-10.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Зважаючи на наявність у кверцетину поряд із антилейкотрієновою дією антиоксидантної, доцільним є вивчення можливостей його застосування із цією метою.

SUMMARY

THE ROLE OF MEDIATORS OF INFLAMMATION AND ATOPY IN BURDENING OF BRONCHIAL ASTHMA COURSE, ASSOCIATED WITH VISCERAL OBESITY

H.A. Fadeyeva
 Sumy State University

The article deals with the results of clinical use of 5-lipoxygenase inhibitor quercetin in comparison with standard treatment of bronchial asthma and visceral obesity. Combined therapy with quercetin addition provides a greater clinical effectiveness as a reliable improvement of pulmonary-function testing, decrease of disturbances in cell immunity, reduction of proinflammatory cytokine and leukotriene production, increase of anti-inflammatory interleukin-10. The results allow to recommend quercetin as a drug of pathogenetic management of patients with bronchial asthma associated with visceral obesity.

Keywords: a bronchial asthma, visceral obesity, quercetine.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Proinflammatory cytokines (IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines (IFN-gamma, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma / C. K. Wong [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2001. – Vol. 125, № 2. – P. 177 – 183.
2. Гришкевич Н.Ю. Изменения в популяционном и субпопуляционном составе иммунокомпетентных клеток у детей с различной формой ожирения / Н.Ю. Гришкевич, В.Т. Манчук, А.А. Савченко // Мед. иммунология. – 2004. – Т. 6, № 3-5. – С. 283 – 284.
3. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation / G. Fantuzzi // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – № 115. – P. 911 – 919.
4. Присуга Л.Н. Бронхіальна астма та метаболічний синдром: обґрунтування патогенетичних підходів до діагностики, лікування та профілактики: автореф. дис....

- д-ра мед. наук: 14.01.27 / Приступа Людмила Никодимівна; Інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України. – К., 2006. – 33с.
5. Beuther D.A. Obesity and asthma / D. A. Beuther, S. T. Weiss, E. R. Sutherland // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174, № 2. – P. 112 – 119.
 6. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents / M. Peters-Golden [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 495-503.
 7. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006 / C. M. Visness [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 123, № 5. – P. 1163 – 1169.
 8. Hersoug L.G. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? / L.G. Hersoug, A. Linneberg // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62, № 10. – P. 1205 – 1213.
 9. Содержание лептина у больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом / Г. Ю. Бабаджанова, А. Б. Нагорный, Ю. С. Лебедин, А. Г. Чучалин // *Тер. архив.* – 2003. – № 3. – С. 18 – 20.
 10. Matarese G. Leptin in Immunology / G. Matarese, S. Moschos, C.S. Mantzoros // *J. Immunol.* – 2005. – Vol.174. – P. 3137 – 3142.
 11. Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2gamma) protein expression / P. Mancuso [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2004. – Vol. 287, № 3. – P. 497 – 502.
 12. Peters-Golden M. Leukotrienes / M. Peters-Golden, W.R. Henderson // *New Eng. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 18. – P. 1841 – 1854.
 13. Первый опыт применения внутривенной формы ингибитора 5-липоксигеназы у больных с острым инфарктом миокарда: клинико-гемодинамические параллели, влияние препарата на размеры некроза / А.Н. Пархоменко, А.А. Мойбенко, С.Н. Кожухов [и др.] // *Укр. кардіол. журн.* – 2000. – № 1-2. – С. 5 – 9.
 14. Flavonoids inhibit histamine release and expression of proinflammatory cytokines in mast cells / H. Park [et al.] // *Arch. Pharm. Res.* – 2008. – Vol. 31, № 10. – P. 1303 – 1311.
 15. Regulatory mechanisms of IL-2 and IFNgamma suppression by quercetin in T helper cells / E.S. Yu [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 76, № 1. – P. 70 – 78.

Надійшла до редакції 10 червня 2009 р.