

УДК: 616.233-007.271-036.12:[612.017.]:616-008

Д.В. ДобрянськийНаціональний медичний університет імені О.О. Богомольця,
Інститут здоров'я нації, м. Київ

Гемореологічні та імунні порушення та їх медикаментозна корекція фенспіридом у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, імунний статус, гемореологія, фенспірид.

Значна поширеність хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), недостатня ефективність існуючих методів лікування і профілактики, а також зростання рівня інвалідизації у працездатному віці визначають ХОЗЛ як одну з найактуальніших проблем у сучасній клінічній пульмонології, зумовлюють необхідність вивчення механізмів патогенезу та розробки нових способів лікування [4, 8].

Як відомо, у патогенезі ХОЗЛ важливе місце належить системним порушенням, серед яких найбільш значущими є порушення гемореологічного статусу та імунної відповіді.

Аномальна хронічна запальна реакція в легенях у хворих на ХОЗЛ відбувається у відповідь на вплив шкідливих часток і газів, що призводить до надмірної активації вільнорадикальних реакцій та створює умови для структурної перебудови мукоциліарного апарату та погіршення вентиляційно-дифузійних процесів, що, в свою чергу, зумовлює виникнення тканинної гіпоксії з подальшим розвитком фіброзних змін паренхіми легень і блокадою мікроциркуляторного русла [3]. З наростанням гіпоксії та активації запальної реакції (збільшення прозапальних цитокінів і медіаторів запалення) також пов'язане порушення системи гемостазу [1, 7]. При ХОЗЛ спостерігають дестабілізацію тромбоцитарно-судинної та коагуляційної ланок гемостазу, що також негативно позначається на перфузійно-дифузійних процесах і зумовлює прогресування фіброзних та емфізематозних змін у легенях [7].

Розвиток хронічного запалення при ХОЗЛ опосередкований порушеннями неспецифічного захисту і станом імунної реактивності [6]. Одним із важливих чинників неспецифічного захисту легень є стан системи кровообігу, що забезпечує трофічну функцію, газообмін, здійснення регуляторних впливів. Крім того, погіршення мікроциркуляції

і зміни кисневого гомеостазу супроводжуються посиленням деструктивних змін на рівні ліпопротеїдного комплексу біологічних мембран, з порушенням структурної організації та функціональної активності всіх клітин, у тому числі імунокомпетентних [2].

В сучасних рекомендаціях, особливо на ранніх стадіях терапії ХОЗЛ, важливе місце належить протизапальному препарату фенспіриду, що має вибіркову дію на бронхолегеневу систему. Крім того, фенспірид має антиагрегантну дію, зменшує ступінь бронхіальної обструкції та поліпшує клінічний перебіг даного захворювання [5].

Мета роботи: визначити роль гемореологічних та імунологічних порушень у формуванні ХОЗЛ I та II стадії, оцінити можливості їх корекції за допомогою фенспіриду.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 46 хворих на ХОЗЛ I–II стадії у фазі загострення віком від 35 до 60 років (середній вік – $56,7 \pm 7,1$ року). Більшість (75%) хворих належали до працездатної вікової групи – від 45 до 60 років. Давність захворювання на ХОЗЛ в обстежених хворих становила в середньому $8,4 \pm 1,5$ роки.

Всі обстежені хворі були рандомізовані за допомогою методу випадкових чисел на дві клінічні групи. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, співставні за віком з клінічною групою.

До групи порівняння увійшли 20 пацієнтів, яким призначали стандартну терапію відповідно до наказу МОЗ України від 19.03.2007 р. №128. У випадках інфекційного загострення хворі отримували антибактеріальний препарат – комбінацію амоксициліну з клавулоновою кислотою у дозі 625 мг (500/125 мг) 2 рази на добу. Для базисного лікування хворих застосовували β_2 -агоністи короткої дії – сальбутамолу сульфат у дозі 600–800 мкг на добу або пролонгованої дії – салметеролу у дозі 25–50 мкг 2 рази

Таблиця 1
Величини гемореологічних показників у хворих на ХОЗЛ (M±m)

Показник	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=26)	P
Ht, %	47,62 ± 0,56	50,33 ± 0,48	< 0,001
$\eta_{\alpha} 1c^{-1}$, мПа×с	9,60 ± 0,17	11,88 ± 0,50	< 0,001
$\eta_{\alpha} 5c^{-1}$, мПа×с	4,17 ± 0,06	4,58 ± 0,20	< 0,05
$\eta_{\text{вн.}} 1c^{-1}$, мПа×с	18,10 ± 0,38	20,91 ± 0,85	< 0,001
$\eta_{\text{вн.}} 5c^{-1}$, мПа×с	6,60 ± 0,12	7,30 ± 0,45	> 0,05
τ_0 , мПа	3,58 ± 0,20	5,77 ± 0,51	< 0,001
КАер., мПа×10 ⁻⁵	5,43 ± 0,33	7,08 ± 0,52	< 0,05

на добу, у поєднанні з протизапальним препаратом – німесулід (100 мг) по 1 таблетці двічі на день і відхаркувальним препаратом з антиоксидантною дією – ацетилцистеїн (600 мг) по 1 таблетці один раз на день.

Досліджувану групу склали 26 пацієнтів (середній вік – 54,8±2,1 року), які отримували фенспірид всередині у добовій дозі 160 мг (по 80 мг двічі на день).

Тривалість лікування в усіх клінічних групах становила 3 тижні.

В'язкість та інші реологічні показники крові визначали за допомогою ротаційного віскозиметра з вільноплаваючим циліндром системи В.Н. Захарченка (1971). Графоаналітичним методом розраховували величину уявної в'язкості крові (η_{α}) в мПа×с при швидкості зсуву $1c^{-1}$, $5c^{-1}$, а також величину внутрішньої в'язкості еритроцитів ($\eta_{\text{вн.}}$) в мПа×с при аналогічних швидкостях зсуву. В кесонівських координатах розраховували межу плинності крові (τ_0) в мПа та коефіцієнт агрегації еритроцитів (КАер.) в мПа×10⁻⁵. Величину венозного гематокриту (Ht) визначали за допомогою мікроцентрифуги у %.

Цитоімунофлуоресцентний аналіз використовували для визначення популяцій та субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові досліджуваних осіб: CD3+ (Т-клітини), CD4+ (Т-хелпери), CD8+ (Т-цитотоксичні лімфоцити/супресори), CD16+ (натуральні кілери), CD22+ (В-клітини), CD25+ (активовані, які експресують α -ланцюг ІЛ-2), CD95+ лімфоцити (активовані, які експресують FAS-R). Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали у реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном фітогемаглютиніном (ФГА). Визначали фагоцитарну активність нейтрофілів та концентрацію середньомолекулярної (11-19S) фракції циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Сироваткові імунoglobуліни IgG, IgA та IgM визначили за методом Е.А. Mansini (1965).

Статистичний аналіз проводили стандартними методами оцінки варіаційних рядів. Достовірність відмінностей між вибірками проводили з використанням t-критерію Ст'юдента (С.Н. Лапач та співавт., 2001). Одержані дані були оброблені на персональному комп'ютері з використанням програм Microsoft Excel (Microsoft Corp., USA) та Statistica 6.1.478 (Stat Soft, USA). Вірогідними вважали зміни при ступені вірогідності P<0,05.

Результати та їх обговорення

Порушення у гемореологічному статусі відзначено у 73,7% хворих на ХОЗЛ I та II стадії. Варто зауважити, що серед усіх хворих на ХОЗЛ у 32,3% виявлено суттєве зростання основних показників реологічної характеристики крові, коли 3 і більше показників гемореології на 30% перевищували відповідні значення в контрольній групі. В таблиці 1 представлені результати гемореологічних досліджень у хворих на ХОЗЛ і у здорових осіб.

Встановлене достовірне підвищення рівня гематокриту негативно позначається на реологічній характеристиці крові. Підтвердженням цього є зростання порівняно зі здоровими особами внутрішньої в'язкості крові (на 15,5%, p<0,001) та уявної в'язкості крові (на 23,8%, p<0,001) при швидкості зсуву $1c^{-1}$ (ця швидкість відповідає швидкості кровотоку в капілярах). Достовірне (на 30,4%, p<0,05) збільшення коефіцієнта агрегації еритроцитів може опосередковано свідчити про наявність тромбоцитарних агрегатів та оклюзію ними мікроциркуляторного русла.

Розвиток ХОЗЛ супроводжується змінами кількості імунокомпетентних клітин та їх функціональної активності (табл. 2).

Як свідчить проведений аналіз вихідних даних імунного статусу у хворих із загостренням ХОЗЛ, найбільш суттєвими є зміни з боку клітинної ланки імунітету: зменшення загальної кількості лімфоцитів на 11,6%, популяції CD3+ лімфоцитів – на 20,1% (з 1,59±0,07 до 1,27±0,06 10⁹/л; p<0,05) та натуральних кілерів на 34,8% (з 0,46±0,05 до 0,30±0,012; p<0,05). Також було встановлено різноспрямовані порушення з боку імунорегуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, що, ймовірно, було пов'язано з індивідуальними особливостями реактивності імунної відповіді.

Аналізуючи отримані дані (див. табл. 2), можна стверджувати, що зниження функціональної активності Т-лімфоцитів у РБТЛ на 24,4% (p<0,05) та фагоцитарної активності нейтрофілів, що спостерігали у хворих під час загострення ХОЗЛ, очевидно є наслідком пригнічення їх функції, що, враховуючи зменшення кількості Т-лімфоцитів, значно порушує захисні можливості організму.

На фоні пригнічення клітинної ланки імунітету спостерігали збільшення кількості В-лімфоцитів в 1,82 рази (p<0,05), що супроводжувалося зниженням їх функціональної здатності, яка проявлялася гіпоімунoglobулінемією: зниження IgA на 31,7% (p<0,05) та IgG – на 39,0% (p<0,05).

Встановлено вірогідне підвищення ЦІК середнього розміру на 17,4% (p<0,05). Тривала сенсibiliзація організму при хронічному запаленні різними антигенами створює передумови для реалізації імунокомплексної патології. Фіксація імунних комплексів у судинній стінці може бути також одним із чинників порушення судинно-тромбоцитарного гомеостазу, що призводить до формування коагулянтів з тромбоцитів і гемолізованих еритроцитів, які блокують мікроциркуляторне русло.

Зважаючи на те, що між вихідними рівнями показників, які характеризують імунний статус, відзначено великі

Таблиця 2

Середні величини (M±m) показників системного імунітету в контрольній та клінічній групах		
Показник	Контрольна група (n=30)	Хворі на ХОЗЛ (n=46)
Кількість лімфоцитів, 10 ⁹ /л	2,41 ± 0,23	2,13 ± 0,076
CD3+ лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,59 ± 0,07	1,27 ± 0,06*
CD4+ лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,86 ± 0,04	0,80 ± 0,04
CD8+ лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,52 ± 0,03	0,49 ± 0,03
CD4+ лімфоцити / CD8+ лімфоцити	1,65 ± 0,19	1,63 ± 0,11
CD16+ лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,46 ± 0,05	0,30 ± 0,012*
T-активовані лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,59 ± 0,06	0,68 ± 0,05
РБТЛ з ФГА, 10 ⁹ /л	1,68 ± 0,18	1,27 ± 0,067*
Спонтанна РБТЛ, 10 ⁹ /л	0,04 ± 0,003	0,059 ± 0,0024*
ФІ, %	69,8 ± 7,2	60,5 ± 1,07
CD22+ лімфоцити, 10 ⁹ /л	0,39 ± 0,04	0,71 ± 0,04*
Ig G, г/л	13,8 ± 1,45	8,42 ± 0,18*
Ig A, г/л	2,02 ± 0,24	1,38 ± 0,05*
Ig M, г/л	0,76 ± 0,02	0,83 ± 0,016
ЦІК, умовні одиниці	51,7 ± 3,17	60,7 ± 0,45*

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з контролем (p<0,05).

коливання за рахунок різновекторності порушень, був проведений окремий аналіз імунних порушень з умовним виділенням різних типів реактивності імунної відповіді. Гіпер- та гіпоергічний тип відзначено відповідно у 23,2% і 21,2% хворих на ХОЗЛ. У 55 (55,6%) обстежених виявлявся дефіцит імунної відповіді в окремих ланках.

Чисельний розподіл серед хворих на ХОЗЛ за типом реактивності імунної відповіді представлений у таблиці 3.

Гіперергічний тип супроводжувався стимуляцією імунної відповіді за рахунок зростання кількості основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, імуноглобулінів, а також функціональної активності імунокомпетентних клітин (5 або більше показників, що характеризують імунний статус, більше ніж на 20% перевищували відповідні значення в групі контролю).

Гіпоергічний тип імунної реактивності свідчить про виснаження імунної відповіді та проявляється зниженням більшості показників, що характеризують клітинну і гуморальну ланки імунітету (5 або більше показників, що характеризують імунний статус, були нижчими на 20% за відповідні значення у групі контролю).

Найбільш часто виявлялися порушення з боку окремих показників імунного статусу, що проявлялися суттєвим зниженням кількості різних популяцій і субпопуляцій T-лімфоцитів, імуноглобулінів або функціональної активності імунокомпетентних клітин (були нижчими більше ніж на 30% за відповідні значення у групі контролю).

Безумовно, відзначені імунні порушення відбуваються, зрештою, на елімінаційних ресурсах запальної реакції,

Типи імунної відповіді				
Тип	Група порівняння		Основна група	
	абс.	%	абс.	%
Гіперергічний	5	25	6	23,1
Гіпоергічний	4	20	5	19,2
Дефіцит в окремих ланках	11	55	15	57,7

гіперреактивності бронхів, що відіграє важливу роль у гемореологічних порушеннях. З іншого боку, порушення гемореологічних показників і прогресування гіпоксемії негативно впливають на морфофункціональний стан клітин, знижуючи резистентність їх до токсичних впливів, а блокада мікроциркуляції та фіброзні зміни погіршують доступ імунокомпетентних клітин, регуляторних медіаторів та медикаментів у вогнище запалення.

В даній роботі для оцінки взаємозалежності виявлених порушень було проведено кореляційний аналіз між основними показниками, які характеризують реологічну характеристику крові та системний імунітет.

У ході аналізу встановлено достовірний кореляційний зв'язок середнього ступеня між гематокритом, внутрішньою в'язкістю крові при швидкості зсуву 1 с⁻¹ та окремими показниками імунного статусу (рисунк).

Отримані дані вказують на існування міжсистемних зв'язків між окремими показниками, що характеризують гемореологічну та імунну системи, і підтверджує, що, з одного боку, дестабілізація реологічної характеристики крові негативним чином впливає на імунний статус, з іншого – порушення імунної відповіді також порушує

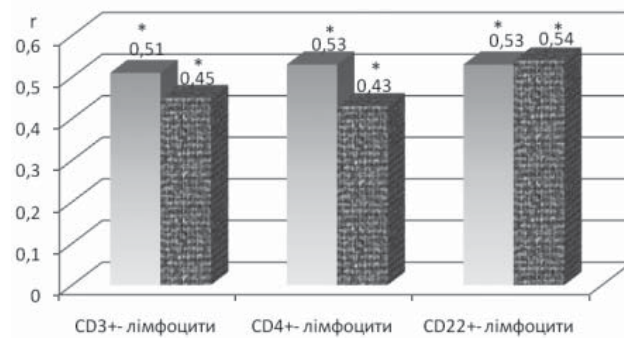


Рисунок. Коефіцієнти кореляції (r) між гематокритом та окремими показниками імунного статусу до і після лікування у хворих на ХОЗЛ

Примітка: * – коефіцієнт кореляції статистично значимий (p<0,05).

в'язкість крові. Таким чином, можна зробити висновок, що покращення функціонування однієї з цих систем у ході лікування може сприяти відновленню й іншої.

Дослідження ефективності фенспіриду у хворих на ХОЗЛ щодо забезпечення корекції реологічних порушень засвідчило, що його застосування сприяло більш вираженому порівняно з групою порівняння достовірному зниженню основних показників, що характеризують гемореологічний статус, які після лікування знизилися до рівня практично здорових осіб. Так, коефіцієнт агрегації еритроцитів достовірно зменшився на 37,4% ($p < 0,05$), внутрішня в'язкість крові при швидкості зсуву 1 c^{-1} – на 22,8% ($p < 0,05$), при швидкості зсуву 1 c^{-5} – на 23,9% ($p < 0,05$).

Призначення та оцінка ефективності фенспіриду в забезпеченні імунотерапії проводилися з урахуванням типу реактивності імунної відповіді. Так, у хворих у досліджуваній групі після лікування спостерігалася переважно активуюча дія на стан системного імунітету, тому призначення фенспіриду було найбільш ефективним у хворих з гіпоергічною реакцією імунної відповіді. Позитивні імунні зрушення у цій підгрупі супроводжувалися позитивною динамікою об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁), зменшенням задишки, кашлю, а також полегшенням відділення мокротиння і/або зниження його добового об'єму. Проте у разі гіперергічних змін подальше стимулювання імунної відповіді у хворих першої клінічної групи супроводжувалося погіршенням клінічного перебігу захворювання і подовженням термінів терапії, тому його призначення у даній групі хворих, на думку авторів, є недоцільним.

Комплексний аналіз отриманих результатів підтверджує необхідність наукового підходу сприйняття організму як цілісної біологічної системи, в якій порушення, що виникають в одному з органів, негативно відбиваються на функціонуванні інших через дисбаланс системних регуляторних процесів, які повинні забезпечити гомеостаз на всіх рівнях організму. Тому виявлена у хворих на ХОЗЛ дисфункція систем імунітету і гемореології, безсумнівно, впливає на клінічний перебіг захворювання та ефективність проведеного лікування, а застосування фенспіриду сприяє відновленню «транспортної» та «захисної» систем і підвищує клінічну ефективність терапії.

Висновки

1. Порушення реологічної характеристики крові виявлено у 73,7% хворих на ХОЗЛ I та II стадії у фазі загострення. Дисфункція імунної системи у хворих на ХОЗЛ I та II стадії у фазі загострення проявлялася зменшенням загальної кількості популяцій CD3+, CD16+ лімфоцитів відповідно на 20,1% та 34,8% ($p < 0,05$), а також на 24,4% ($p < 0,05$) – функціональної активності T-лімфоцитів у РБТЛ.

2. Застосування фенспіриду у хворих на ХОЗЛ сприяло вираженому порівняно з групою порівняння достовірному зниженню основних показників, що характеризують гемореологічний статус, які після лікування знизилися до рівня практично здорових осіб. Так, КАер достовірно зменшився на 37,4% ($p < 0,05$), внутрішня в'язкість крові при швидкості зсуву 1 c^{-1} – на 22,8% ($p < 0,05$), при швидкості зсуву 1 c^{-5} – на 23,9% ($p < 0,05$).

3. Включення до схеми терапії хворих на ХОЗЛ фенспіриду має бути індивідуалізованим з урахуванням типу реактивності імунної системи. Найбільш ефективним є його застосування при гіпоергічному типі імунної відповіді, а також у випадках окремих імунних порушень.

Література

1. Гаврисюк, В. К. Коррекция реологических свойств крови в комплексном лечении больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем [Текст] / В. К. Гаврисюк, Н. И. Гуменюк, Я. А. Дзюблик, Н. Д. Морская, И. В. Суворкина // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 3–4. – С. 125–128.
2. Пат. №22750 Україна, МПК А61К 33/16, C07D 239/553 Фенспірид, який проявляє імунотропну дію [Текст] / Дудка П. Ф., Льницький Р. І., Добрянський Д. В., Бичкова Н. Г.; заявник і власник патенту Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. – № 200613495; заявл. 19.12.06; опубл. 25.04.07, Бюл. № 5, 2007 р.
3. Перцева, Т. А. Морфологические изменения слизистой оболочки бронхиального дерева при хроническом обструктивном заболевании легких и их значение в диагностике стадии заболевания [Текст] / Т. А. Перцева, И. В. Ивах // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 1. – С. 50–51.
4. Фещенко, Ю. І. Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОЗЛ із супутньою патологією [Текст] / Ю. І. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 6–7.
5. Яшина, Л. А. Результаты мультицентрового исследования шестимесячного применения фенспирида у больных ХОЗЛ [Текст] / Л. А. Яшина // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 14.
6. Чернушенко, Е. Ф. Актуальные проблемы иммунологии во физиотри и пульмонологии [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Український пульмонологічний журнал. – 2003. – № 2. – С. 94–96.
7. Cella, G. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension [Text] / G. Cella, F. Belloto, F. Tona // Chest. – 2001. – Vol. 120. – P. 1226–1230.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the NHLBI/WHO workshop report [Text] / National Heart, Lung and Blood Institute. – 2008. Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ, А ТАКЖЕ ИХ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ ФЕНСПИРИДОМ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Д. В. Добрянский

Резюме. В работе освещены особенности гемореологических и иммунных нарушений у больных с хронической обструктивной болезнью легких I–II стадии во время обострения. Исследована эффективность фенспирида в обеспечении нормализации гемореологического статуса. Отмечено наиболее позитивный клинически-иммунный восстанавливающий эффект фенспирида у пациентов с гипорегической реакцией иммунного ответа.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, иммунный статус, гемореология, фенспирид.

BLOOD REOLOGY AND IMMUNOLOGICAL DYSFUNCTION AND METHODS OF HER MEDICINAL CORRECTION FENSPERID FOR PATIENTS WITH THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

D. V. Dobryanskiy

Summary. The features of immunological violations and their influence are in-process reflected on an immune answer for patients with the chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Establishment of efficiency of fenspirid in providing of normalization of hemoreological status. The most positive effect of fenspirid is marked for patients with the hyporegichnoy reaction of immune answer.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, status of immunity, blood reology, fenspirid.