

2. Крушевский В. Д., Гирич С. В., Рубцов Р. В. и др. Размеры циркулирующих иммунных комплексов у больных хроническим бронхитом при использовании различных способов лечения // Укр. пульмонолог. журн. — 1997. — № 1. — С. 33–35.
3. Нореико Б. В., Нореико С. Б. Практические аспекты хронического бронхита // Укр. пульмонолог. журн. — 2000. — № 1 — С. 15–18.
4. Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. — Москва: Мир, 2000. — 592 с.
5. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: Метод. рекомендации / Киевский НИИ фтизиатрии и пульмонологии. — Киев, 1988. — 18 с.
6. Фещенко Ю. І. Хронічні обструктивні захворювання легень // Укр. пульмонолог. журн. — 1997. — № 1. — С. 5–9.
7. Фещенко Ю. І. Сучасні проблеми пульмонології // Укр. пульмонолог. журн. — 1997. — № 2. — С. 3–8.
8. Фролов В. М., Рычнев В. Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение // Лаборат. дело. — 1986. — № 3. — С. 159–161.
9. Фролов В. М., Пересадин Н. А., Гаврилова Л. А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных // Лаборат. дело. — 1989. — № 67 — С. 116–118.
10. Фролов В. М., Бойченко П. К., Пересадин Н. А. Диагностическое и прогностическое значение уровня циркулирующих иммунных комплексов у больных // Врачеб. дело. — 1990. — № 6. — С. 116–118.
11. Фролов В. М., Векслер Х. М. Методы оценки чувствительности иммунокомпетентных клеток к иммуноактивным препаратам и их значение для клинической практики. — Рига: Знатье, 1991. — С. 102–106.
12. Чернушенко Е. Ф. Иммунокорригирующая терапия при заболеваниях легких // Intern. J. on Immunorehabilitation. — 1996. — № 3. — P. 67.
13. Чернушенко Е. Ф., Фещенко Ю. І. Принципы иммунодиагностики и иммунотерапии при заболеваниях легких // Укр. пульмонолог. журн. — 2002. — № 2. — С. 5–8.
14. Чернушенко Е. Ф., Фещенко Ю. І., Круглова И. Ф. и др. Варианты нарушений иммунного статуса у больных хроническим бронхитом // Укр. пульмонолог. журн. — 2000. — № 1. — С. 12–15.
15. Ширинский В. С., Сенникова Ю. А. Проблемы вторичных иммунодефицитов у больных хроническим бронхитом // Тер. архив. — 1993. — № 3. — С. 35–38.

### ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ИММУННЫЕ КОМПЛЕКСЫ И ФАГОЦИТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

**В. М. Фролов, Я. А. Соцкая**

*Резюме*

С целью изучения динамики молекулярного состава ЦИК и показателей фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) у больных хроническим бронхитом при проведении дифференцированной иммунокоррекции обследовано 68 пациентов. Установлено, что включение в комплекс лечения больных иммунокоррекции способствует нормализации ФАМ и снижению уровня среднемoleкулярных комплексов.

### CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES AND PHAGOCYTOSIS ACTIVITY OF MONOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC BRONCHITIS DURING THE COURSE OF DIFFERENTIATED IMMUNOCORRECTION

**V. M. Frolov, Ya. A. Sotskaya**

*Summary*

In order to evaluate the dynamics of molecular composition of circulating immune complexes and the indices of phagocytosis activity of monocytes during the course of differentiated immunocorrection we examined 68 patients with chronic bronchitis. We established that introduction of immunocorrection in complex treatment of patients promoted normalization of phagocytosis activity of monocytes and decrease of a level of middle-molecular complexes.

## Л. А. Яшина, Ю. И. Фещенко, М. А. Полянская, С. М. Москаленко, Ю. А. Матвиенко ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕНСПИРИДА (ЭРЕСПАЛА) В БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА

*Институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины*

Лечение такого распространенного постоянно прогрессирующего и инвалидизирующего заболевания как хронический обструктивный бронхит (ХОБ) не является достаточно эффективным. Постоянно ведется изучение ключевых звеньев патогенеза, поиск новых эффективных лекарственных средств для базисной терапии и лечения обострений, позволяющих улучшить качество жизни пациентов, уменьшить инвалидность и смертность при ХОБ.

Учитывая воспалительный характер заболевания в терапии ХОБ наряду с бронхолитиками все более широко обсуждается необходимость борьбы с воспалением бронхиального дерева. Доказана связь выраженности определенных воспалительных изменений в бронхах и тяжести нарушений функции внешнего дыхания, бронхообструкции, гипоксемии, что и определяет драматизм клинической ситуации при ХОБ.

Доказано, что для ХОЗЛ характерно хроническое воспаление с локализацией в бронхах, легочной парен-

химе и сосудах легких. Основную роль в развитии и поддержании воспаления при этом играют оксидантный стресс с дисбалансом протеаз и антипротеаз; клеточная инфильтрация дыхательных путей нейтрофилами, макрофагами, Т-лимфоцитами и эозинофилами с продукцией этими клетками медиаторов воспаления. Последние играют ключевую роль во взаимодействии воспаления и обструкции [12, 15, 16, 17, 31].

К главным медиаторам воспаления при ХОБ относят простагландины и лейкотриены, гиперпродукция которых приводит к бронхоспазму, гиперсекреции слизи, отеку слизистой оболочки бронхов, нарушению дренажной функции бронхов, кашлю [17, 25, 27, 28].

Доказана патогенетическая роль при ХОБ и возрастания содержания таких цитокинов, как IL-1, IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$  [25, 27, 28].

Противовоспалительные препараты позволяют уменьшить бронхоконструкцию как путем прямого снижения бронхиальной гиперреактивности, так и опосредованно, что способствует замедлению прогрессирования заболевания [23].

С целью лечения острых и хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей доказана эффективность применения препарата противовоспалительного действия фенспирида (эреспала) [2, 3, 12, 14, 15, 23, 29, 30, 31, 32].

Воспаление при ХОБ персистирует даже при прекращении воздействия иницирующих его вредных факторов, что связано с нарушением многочисленных регуляторных механизмов.

В связи с этим у пациентов с ХОЗЛ применение эффективного противовоспалительного средства фенспирида показано как при начальном воспалении при ранней стадии заболевания, так и для контроля воспаления при прогрессировании и длительном течении заболевания. Эффективно и безопасно назначение эреспала как при обострении ХОБ, так и в базисной плановой в течение месяцев терапии [12, 14, 29, 30].

Высокая терапевтическая эффективность эреспала обусловлена действием, направленным на различные звенья воспалительного процесса при ХОБ.

Так, эреспал ингибирует миграцию нейтрофилов, снижая поступление их в слизистую бронхов; подавляет продукцию свободных радикалов, вероятно, на уровне продуцирующих клеток; обладает антигистаминовой активностью, блокируя H<sub>1</sub>-рецепторы; снижает синтез и выброс провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$  и др.); воздействует на каскад арахидоновой кислоты.

Эреспал влияет на метаболизм арахидоновой кислоты снижая активность фосфолипазы A<sub>2</sub> вследствие торможения поступления кальция в макрофаги. В результате редукции активности фосфолипазы A<sub>2</sub> уменьшается синтез простагландинов и провоспалительных лейкотриенов. В этом заключается важное отличие препарата от нестероидных противовоспалительных средств, блокирующих циклооксигеназный путь метаболизма. Последние уменьшают синтез простагландинов, но увеличивают синтез лейкотриенов, оказывают значительно меньшее противовоспалительное действие и многочисленные нежелательные побочные эффекты. Механизм действия эреспала отличается от такового при применении кортикостероидов, когда снижение активности фосфолипазы A<sub>2</sub> осуществляется посредством воздействия тормозящего протеина.

Эреспал обладает также  $\alpha_1$ -адренолитической активностью, ингибирует эффекты ЦАМФ, снижает агрегацию тромбоцитов, влияет на многочисленные медиаторы воспаления, механизмы локальной нервной реакции, что приводит к спазмолитическому эффекту [29, 31, 33, 34], улучшает мукоцилиарный клиренс.

Таким образом, эреспал, не являясь ни стероидным, ни нестероидным противовоспалительным средством, оказывает оригинальное многогранное воздействие на воспалительные процессы в бронхиальном дереве при таком хроническом воспалительном заболевании, как ХОБ [3].

Целью нашей работы явилась оценка эффективности применения эреспала в базисной терапии ХОБ.

#### Задачи исследования:

1) изучить влияние эреспала, применяемого в качестве базисной противовоспалительной терапии на клинические проявления, толерантность к физическим нагрузкам, показатели функции внешнего дыхания, иммунологические показатели крови, содержание нейтрофилов в спонтанной или индуцированной мокроте у больных хроническим обструктивным бронхитом II стадии (FEV<sub>1</sub> — 57,5 ± 1,0 %);

Таблица 1

#### Распределение пациентов по группам

Исследуемые группы	Применяемое лечение
I (n=15)	Эреспал 160 мг/сутки + Ипратропиума бромид 160 мкг/сутки
II (n=15)	Беклометазона дипропионат 500 мкг/сутки + Ипратропиума бромид 160 мкг/сутки
III (n=15)	Ипратропиума бромид 160 мкг/сутки

2) изучить переносимость и безопасность исследуемого препарата;

3) сравнить результаты курсового применения различных режимов базисной терапии ХОБ.

В исследовании принимали участие 45 больных ХОБ, находящихся под амбулаторным наблюдением в Институте фтизиатрии и пульмонологии АМН Украины, подписавшие письменное информированное согласие на участие в исследовании.

После 2-х недельного периода "вымывания", на протяжении которого все участники исследования планово принимали ипратропиума бромид в суточной дозе 160 мкг и сальбутамол 200 мкг для снятия острых симптомов, пациенты в соотношении 1:1:1 были рандомизированы (табл. 1).

Для снятия острых симптомов все участники исследования принимали сальбутамол по требованию. Курс лечения во всех 3-х группах составил 3 месяца.

#### Критерии включения в исследование:

1) ознакомление пациента с протоколом исследования и подписание им формы информированного согласия.

2) мужчины и женщины в возрасте 40 лет и старше.

3) установленный диагноз ХОБ.

4) ОФВ<sub>1</sub> — 50 — 70 % должного, обратимость бронхообструкции в пробе с 400 мкг сальбутамола < 10 %.

5) анамнез курения более 10 пачко-лет (в прошлом или настоящем).

6) анамнез обострений: не менее 2-х за последний год, требующие лечения антибиотиками и/или оральными стероидами.

#### Критерии исключения из исследования:

1) плановый прием системных или ингаляционных кортикостероидов, других противовоспалительных препаратов на протяжении последних 3-х месяцев перед началом исследования.

2) беременность, кормление грудью.

3) наличие у пациента других заболеваний легких (бронхиальной астмы, онкологических заболеваний, туберкулеза, бронхоэктазов, облитерирующего бронхиолита).

4) наличие у пациента при рентген-обследовании других заболеваний легких (давность рентген-обследования не более 6-ти месяцев).

5) потребность в регулярной ежедневной кислородотерапии (более 12 часов в сутки).

6) изменения в базисной терапии ХОБ в последние 4 недели перед началом исследования (обострения заболевания, требующие назначения антибиотиков и/или системных стероидов).

7) тяжелые неконтролируемые сопутствующие заболевания (со стороны сердечно-сосудистой системы, печени, почек, неврологические, психиатрические, алкоголизм, наркомания).

Таблиця 2

**Распределение больных по полу, возрасту, длительности заболевания, стажу курения**

Группы больных/показатели	I (n=15)	II (n=15)	III (n=15)
Пол: Муж.	11 (73,3 %)	11 (73,3 %)	10 (66,6 %)
Жен.	4 (36,6 %)	4 (26,6 %)	5 (33,3 %)
Средний возраст (лет)	54,3±2,0	51,6±2,3	52,8±1,9
Длительность заболевания (лет)	12,9±2,5	12,1±1,8	13,2±2,1
ОФВ <sub>1</sub> (% от должного)	57,5±1,0	59,4±1,3	57,9±2,2
Стаж курения (пачко-лет)	20,4±2,0	19,9±1,3	19,3±2,2

8) аллергия на исследуемый препарат или его составные части.

### Материалы и методы

Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности, степени тяжести заболевания (FEV<sub>1</sub>), стажу курения (табл. 2).

Процентное соотношение мужчин и женщин в исследуемых группах было подобным, преобладали мужчины (по 73,3 % в I-й и II-й группах, 66,6 % — в III-й), в возрасте от 46 до 62 лет, средний возраст больных, продолжительность заболевания, были практически одинаковы в исследуемых группах. Степень выраженности бронхообструкции (ОФВ<sub>1</sub>) также была одинакова и соответствовала II стадии ХОБ. Все исследуемые были курильщиками со стажем курения более 19 пачко-лет, на момент включения в исследование продолжало курить 28 мужчин (62,2 % больных) и 5 женщин (11,1 %), остальные прекратили курение в 6 месяцев до начала исследования.

Перед началом исследования и по его окончании были проведены: опрос жалоб (одышка, кашель, количество и пиурентность мокроты с ее цитологическим исследованием — определялось количество нейтрофилов; анализ ведения дневников самонаблюдения больных; учет приема сальбутамола по требованию (за последние 7 дней периода "вымывания" и перед окончанием исследования); физикальное обследование (объективный осмотр, измерение АД, ЧД, пульса; исследование переносимости физической нагрузки; исследование функции внешнего дыхания; иммунологических показателей (CD3, CD4, CD8, ФЧн, IL-6); общего анализа крови, биохимии крови. Оценивались также количество и тяжесть обострений за период исследования.

Основные жалобы, по поводу которых пациенты с ХОБ обращаются за консультацией к врачу, это одышка, кашель, плохая переносимость физической нагрузки. Жалобы больных оценивались в балльной системе.

#### Кашель:

0 — нет;  
1 — слабый кашель (незначительное покашливание по утрам);  
2 — умеренный кашель (покашливание по утрам и на протяжении дня);  
3 — сильный кашель.

#### Отделение мокроты и ее качественные характеристики:

Количество:

0 — нет;  
1 — до 5 мл/сутки;  
2 — до 15 мл/сутки;  
3 — до 30 мл/сутки;

4 — более 30 мл/сутки.

Качественные характеристики (цвет):

0 — безцветная;

1 — беловато-серая;

2 — светлая желто-зеленая;

3 — темная желто-зеленая;

\* спонтанной мокроты нет.

Для общей субъективной оценки одышки пациентами мы выбрали шкалу оценки одышки MRCDS (в баллах):

1. У меня появляется одышка только при значительных физических нагрузках.

2. У меня появляется одышка при быстрой ходьбе, или подъеме в гору.

3. Из-за одышки я хожу медленнее, чем люди моего возраста, или мне надо останавливаться, чтобы отдышаться при ходьбе в обычном темпе по ровной местности.

4. Я останавливаюсь, чтобы отдышаться, пройдя 100 метров или после нескольких минут ходьбы по ровной местности.

5. Из-за одышки я вынужден оставаться дома или одышка возникает, когда я раздеваюсь или одеваюсь.

У больных ХОБ, особенно при тяжелом течении, наблюдается плохая переносимость физической нагрузки. Они быстро устают, даже при выполнении обычных рутинных ежедневных хозяйственных видов деятельности. Однако важным моментом является выявление недостаточной переносимости физической нагрузки на более ранних этапах, а также мониторинг ее на протяжении лечения. Пробы с физической нагрузкой используется также в случаях, когда выраженность одышки не соответствует снижению ОФВ<sub>1</sub>, также они применяются для отбора больных на реабилитационные программы.

Пробы на переносимость физической нагрузки могут проводиться с использованием различных устройств (велозгометры, тредмилы), или без них (тест с 6-ти минутной, 12-ти минутной ходьбой, шатл-тест), когда в качестве критерия физической толерантности применяется длина дистанции, пройденной пациентом за определенное время. Функциональные тесты с физической нагрузкой, включая тест с 6-ти минутной ходьбой и шатл-тест показывают высокую корреляцию с состоянием больных ХОБ, включая тяжесть симптомов и качество жизни. В нашем исследовании проводилось исследование переносимости физической нагрузки с помощью шатл-теста и с оценкой одышки по шкале Борга непосредственно до и по окончании теста — учитывалось количество пройденных шатлов.

Шкала Борга CR-10 в данном случае применялась для оценки одышки в привязке к моменту проведения шатл-теста — до и непосредственно после проведения нагрузочного теста:

0 — вообще ничего;

0,5 — очень, очень слабо, почти незаметно;

1 — очень слабо;

2 — слабо;

3 — умеренно;

4 — в некоторой степени сильно;

5–6 — сильно;

7–9 — очень сильно;

10 — очень, очень сильно (почти максимально);

11 — максимально выражено.

Шатл-тест заключается в том, что пациент, ориентируясь на заданный темп (магнитофонная запись, где звуковым сигналом обозначена скорость движения), с постепенно возрастающей скоростью проходит 10-метровую

дистанцию (шатл). Тест пациент заканчивает произвольно, по мере утомления. Оценивается количество пройденных шатлов, умножив их на 10, получается пройденный путь в метрах.

Клинический диагноз ХОБ неправомерен без функционального подтверждения, поскольку одышка при ХОБ обусловлена комплексом факторов: бронхоспазмом, который, в отличие от астмы, или необратим, или обратим частично, то есть, он относительно фиксирован; ухудшением газообмена; гипервдутьем легких; снижением их эластичности; ослаблением функции диафрагмы; слабостью дыхательной и скелетной мускулатуры; ухудшением общего состояния организма; нарушением психоэмоционального статуса. Одышка развивается постепенно, в течение многих лет. Пациент, как правило, на ней не акцентируется, объясняя свое не вполне комфортное состояние усталостью, повышенной утомляемостью, возрастом, сопутствующими заболеваниями. Она может варьировать в очень широких пределах: от ощущения нехватки воздуха при стандартных физических нагрузках до тяжелой дыхательной недостаточности. В конце концов она ограничивает повседневную активность пациента и становится заметной для больного. Он обращается к врачу и при исследовании функции внешнего дыхания начинают определяться функциональные признаки умеренной или сильной бронхиальной обструкции. Таким образом, диагноз ХОБ и объективная оценка степени тяжести заболевания могут быть верифицированы только путем исследования функции внешнего дыхания. Это исследование также незаменимо для мониторинга течения заболевания и оценки эффективности лечения.

Бодиплетизмография, позволяющая оценить общее бронхиальное сопротивление, изучить общую структуру объемов и емкостей легких, их соотношения, по последним данным более полно, чем спирометрия, отражающие функциональные возможности человека, изменения, наблюдаемые при ХОБ. При оценке эффективности того или иного лекарственного средства при ХОБ улучшение симптоматики обычно ассоциируется с сокращением резервного объема выдоха (ERV), сокращением функциональной остаточной емкости легких (FRC), снижением остаточного объема легких (RV). Последний показатель (RV) реагирует наиболее часто [25, 27] в ответ на лечение при ХОБ, в отличие от FEV<sub>1</sub>.

В нашем исследовании мы анализировали общее бронхиальное сопротивление R<sub>tot</sub>, остаточный объем легких RV, резервный объем выдоха ERV. Исследовались также показатели спирометрии с анализом петли "поток-объем" форсированного выдоха — форсированная жизненная емкость легких FVC, объем форсированного выдоха за 1 секунду FEV<sub>1</sub> — на аппарате "MasterLab", Erich Jaeger.

Учитывая воспалительный характер изменений при ХОБ нами было изучено влияние эреспала и ингаляционного стероида на состояние иммунологической реактивности и содержание провоспалительных цитокинов в крови в динамике лечения.

Комплексное иммунологическое обследование больным проводилось дважды: до и после лечения. Состояние Т-системы исследовалось путем определения содержания пан-Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров с использованием моноклональных антител к соответствующим антигенным структурам этих клеток (CD3, CD4, CD8) [5, 7, 13]. Функциональную активность

В-лимфоцитов (CD22) характеризовали по уровням иммуноглобулинов (Ig) A, M, G [4, 5, 6, 11] и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в микротестах преципитации в полиэтиленгликоле (ПЭГ) с последующим учетом результатов на мультискане КОМП-01. Функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов оценивали по поглотительной способности этих клеток в отношении нативных частиц латекса [6, 20] и уровню кислородозависимого метаболизма в НСТ-тесте (тест с нитросиним тетразолием) [1, 7]. А также использовали твердофазный иммуоферментный метод для исследования IL-6 продуцирующей способности лимфоцитов с использованием наборов реагентов ProCon (IL-6) для научных исследований.

Статистическая обработка материала была проведена на персональном компьютере IBM Athlon в программе Excel с помощью пакета прикладных программ вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента [10].

### Результаты исследования

Перед началом исследования все больные отмечали одышку разной степени выраженности (по шкале MRSDC).

В большинстве случаев она соответствовала 2–3 баллам, кашель, сильный, нарушающий дневную активность и сон, отделение слизисто-гноной мокроты. Все больные отмечали снижение переносимости физической нагрузки и трудоспособности, пользовались сальбутамолом для облегчения дыхания в среднем дважды в день. Динамика клинических симптомов представлена на рисунке 1.

Динамику клинических симптомов постоянно отслеживали по дневникам самонаблюдения пациентов и оценивали через 1 и 3 месяца лечения. Уже через 1 месяц в группе, принимавшей эреспал, отмечалась значительная положительная тенденция: уменьшились кашель (от  $(2,8 \pm 0,1)$  до  $(2,1 \pm 0,2)$  баллов, одышка (от  $(3,0 \pm 0,1)$  до  $(2,3 \pm 0,3)$  баллов, частота использования сальбутамола — от  $(2,2 \pm 0,1)$  до  $(1,7 \pm 0,4)$  раз в сутки. Во второй группе также наблюдались положительные сдвиги, но менее выраженные, чем в первой группе. В третьей группе состояние больных оставалось без изменений. Наиболее выраженная динамика была отмечена после 3-х месячного курса терапии. Так, в I группе достоверно уменьшились кашель — от  $(2,8 \pm 0,1)$  до  $(1,7 \pm 0,1)$  баллов, одышка — от  $(3,0 \pm 0,1)$



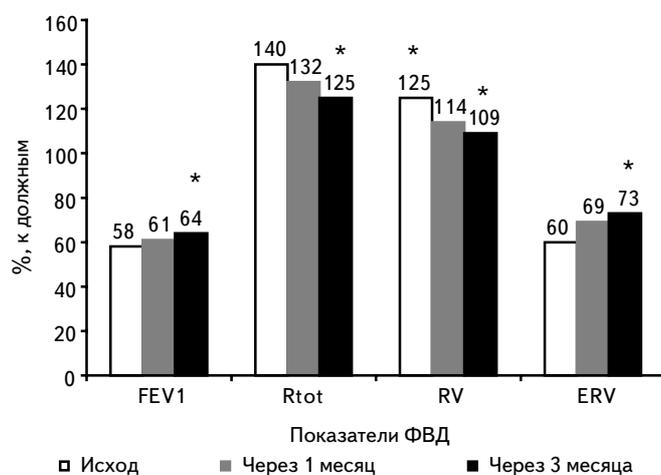
\* —  $p < 0,05$  до и после курса лечения

Рис. 1. Влияние противовоспалительной терапии на клинические симптомы ХОБ



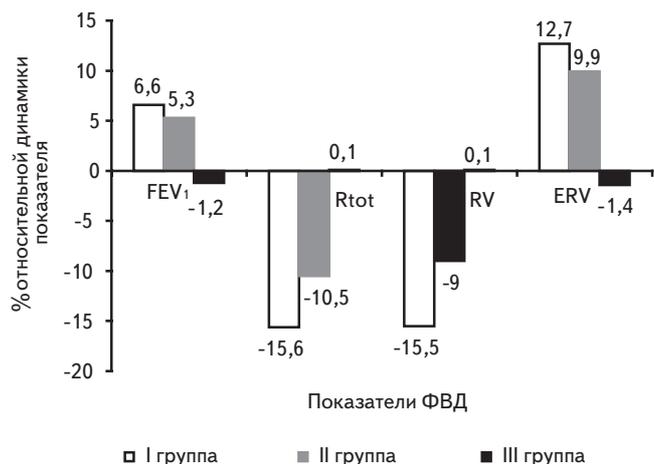
\* —  $p < 0,05$  до и после курса лечения

**Рис. 2.** Влияние противовоспалительной терапии на переносимость физической нагрузки



\* — достоверное различие по сравнению с исходом ( $p < 0,05$ )

**Рис. 3.** Влияние эреспала на показатели ФВД в динамике — через 1 и 3 месяца лечения



**Рис. 4.** Влияние противовоспалительной терапии на показатели ФВД

до  $(1,8 \pm 0,1)$  баллов, использование сальбутамола сократилось с  $(2,2 \pm 0,1)$  до  $(0,8 \pm 0,1)$  раз в сутки. Подобная динамика также наблюдалась и во II группе, в то время как в III группе, где не проводилась базисная противовоспалительная терапия, а применялись только бронхолитики, положительная динамика не отмечалась, более того, нес-

колько увеличилась одышка, частота приема сальбутамола, кашель остался на исходном уровне.

Также под влиянием терапии исследуемыми препаратами противовоспалительного действия у больных улучшалась переносимость физической нагрузки (рисунок 2).

Пациенты, принимавшие эреспал, лучше переносили физическую нагрузку. Так, если в начале исследования исходная оценка одышки по шкале Борга составляла в среднем 4,6 баллов, пациенты проходили  $(45,3 \pm 2,4)$  шатла (453 метра), через месяц лечения оценка одышки перед проведением теста составила уже в среднем 3,2 балла, пациенты проходили  $(53,4 \pm 1,4)$  шатла (534 метра), то после 3-х месячного курса лечения они оценивали одышку перед тестом в 2,7 баллов, то есть отмечалось субъективное уменьшение одышки, и проходили уже  $(58,2 \pm 1,9)$  шатлов — 582 метра, т.е. отмечалось объективное уменьшение одышки (достоверность различий до и после курса лечения  $p < 0,05$ ). Во II группе отмечалась лишь статистически недостоверная тенденция к улучшению переносимости нагрузки, в III группе — показатели переносимости физической нагрузки несколько ухудшились — уменьшилось количество пройденных шатлов, не изменилась оценка одышки по шкале Борга перед проведением шатл-теста.

Анализ показателей ФВД в группе больных, принимавших эреспал в динамике через 1 и 3 месяца лечения (рисунок 3) показал, что уже через месяц отмечалась тенденция к улучшению исследуемых показателей — увеличился FEV<sub>1</sub> (на  $(3,1 \pm 1,4)$  %), ERV (на  $(9,1 \pm 3,8)$  %), уменьшились общее бронхиальное сопротивление (на  $(8,2 \pm 2,3)$  %), и остаточный объем легких (на  $(11,2 \pm 4,2)$  %), а через 3 месяца эти различия по сравнению с исходом были статистически достоверны.

Анализ показателей бодиплетизмографии и бронхиальной проходимости показал, что у больных, принимавших эреспал через 3 месяца терапии достоверно (рисунок 4) на  $(6,6 \pm 1,1)$  % отмечен относительный прирост FEV<sub>1</sub>, на  $(15,6 \pm 2,1)$  % уменьшилось общее бронхиальное сопротивление Rtot, на  $(15,5 \pm 1,9)$  % уменьшился остаточный объем легких RV, на  $(12,7 \pm 1,7)$  % увеличился резервный объем выдоха в структуре общей емкости легких. Во II группе также отмечалась достоверная положительная динамика упомянутых показателей, выраженная в меньшей степени. В группе больных, где проводилась лечение с применением только ипратропиума бромидом отмечалась тенденция к ухудшению ФВД — на  $(1,2 \pm 0,1)$  % уменьшился FEV<sub>1</sub>, практически остались на прежнем уровне Rtot и RV, резервный объем выдоха уменьшился на  $(1,4 \pm 0,09)$  %.

Таким образом, эреспал в 3-х месячной терапии оказывал положительное влияние на клинические и функциональные проявления ХОБ, по выраженности эффекта превосходил беклометазона дипропионат и был намного эффективнее ипратропиума бромидом в монотерапии.

При анализе иммунологических показателей крови установлено, что у всех пациентов до начала лечения имели место выраженные нарушения иммунного гомеостаза, характерные для ХОБ: снижение общего числа Т-лимфоцитов (CD3+) и их субпопуляций, причем, угнетение Т-хелперного звена превалировало, что обусловило снижение иммунорегуляторного индекса. Уровень IL-6 в сыворотке крови был значительно выше нормы (табл. 3).

Одновременно у больных имела место дисфункция нейтрофильных гранулоцитов крови, которая проявлялась снижением процента фагоцитирующих клеток (ПФ) с

Таблиця 3

Влияние противовоспалительной терапии на иммунологические показатели больных ХОБ, ( $M \pm m$ )

Группы обследованных	CD3 %	CD4 %	CD8 %	ФЧ н	IL-6 пкг/мл
Контроль — здоровые лица n=15	58,0±1,10	41,4±1,31	24,9±2,33	9,40±1,21	5,00±2,00
Больные ХОБ до лечения (n=30)	42,97±1,64*	27,59±1,09*	22,55±0,99	12,25±0,45*	254,14±25,84*

\* — ( $p < 0,05$ ) к здоровым.

компенсаторным повышением интенсивности поглощения. Дисбаланс гуморального звена иммунитета выражался в снижении общего числа В-клеток и высоком уровне ЦИК.

Таким образом, при ХОБ наблюдалась вторичная Т-клеточная иммунологическая недостаточность хелперного типа по относительно гиподитотоксическому/супрессивному варианту с признаками дисфункции В-клеточного звена иммунитета и нарушением фагоцитарного звена иммунитета, что соответствует литературным данным о нарушении иммунного гомеостаза при ХОБ.

Под влиянием противовоспалительной терапии эреспалом и ингаляционным стероидом отмечалась положительная динамика исследуемых показателей (рисунок 5).

Клинический эффект от проводимой терапии сопровождался достоверным улучшением иммунологических показателей. Так, при повторном обследовании у пациентов наблюдалось увеличение исходно сниженного содержания Т-клеток и их хелперной субпопуляции. Со стороны гуморального иммунитета отмечалось достоверное снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов до нормальных значений и нормализация общего числа В-клеток. Изменения функционального состояния фагоцитирующих клеток были умеренными и характеризовались преимущественно снижением исходно повышенного уровня кислородозависимого метаболизма НГ и нормализацией поглотительных свойств клеток. Уровень IL-6 снижался почти в два раза. Выявленные сдвиги свидетельствуют о стихании воспалительного процесса (рисунок 6). Важно отметить, что положительное действие препарата эреспал достоверно отличалось от такового у беклометазона дипропионата, используемого в группе сравнения. Так у больных, принимавших эреспал, наблюдалось более выраженное повышение общего числа Т-клеток, их хелперной популяции, за счет чего нормализовался иммунорегуляторный индекс; нормализация общего числа В-клеток, в отличие от больных группы сравнения. Также имело место достоверное повышение процента фагоцитирующих клеток. Уровень IL-6 достоверно не отличались между группами сравнения, но достоверно снижались по отношению к исходным данным.

Изучалось влияние исследуемых режимов терапии и на содержание нейтрофилов в спонтанной и индуцированной мокроте (рисунок 7).

Перед началом исследования у всех пациентов отмечалось повышенное содержание нейтрофилов в мокроте. Через 1 месяц лечения в группе, принимавших эреспал, их количество снизилось от ( $28,3 \pm 1,3$ ) до ( $23,4 \pm 1,2$ ) %, а через 3 месяца лечения их количество достоверно (по сравнению с исходом) уменьшилось до ( $16,7 \pm 0,9$ ) %, во II группе — через месяц лечения отмечалась незначительная положительная динамика — снижение содержания нейтрофилов от ( $26,3 \pm 1,8$ ) до ( $24,3 \pm 1,1$ ) %, через 3 месяца содержание нейтрофилов снизилось до ( $18,0 \pm 1,4$ ) %, в III группе — без динамики.

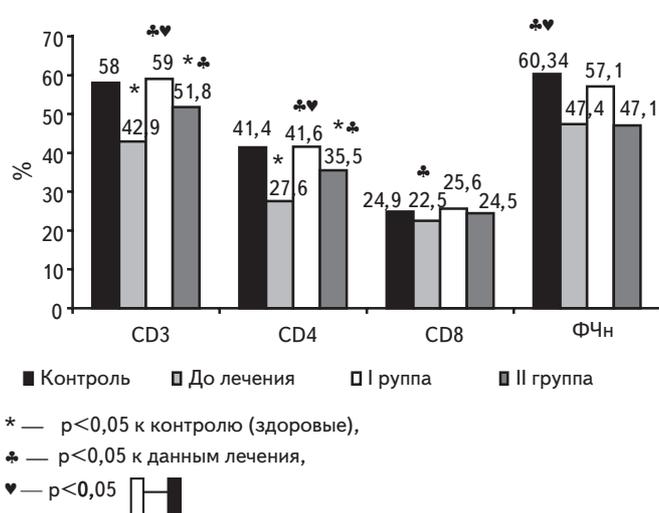
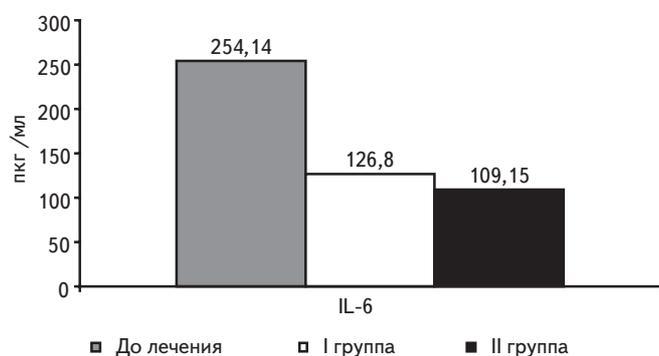
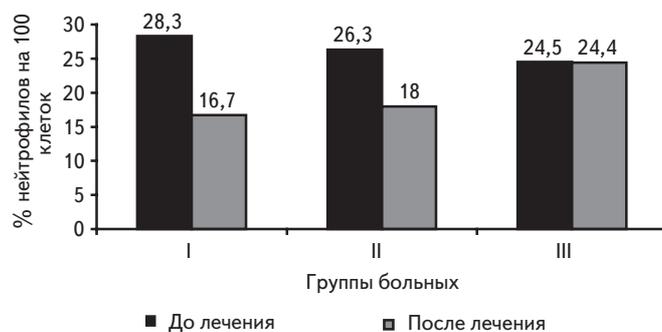


Рис. 5. Влияние противовоспалительной терапии на иммунологические показатели крови



\* —  $p < 0,05$  к данным до лечения.

Рис. 6. IL-6 — противовоспалительная терапия у больных ХОБ



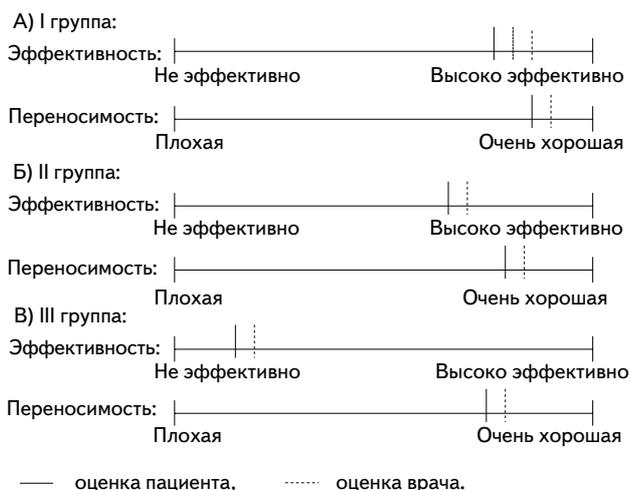
\* — достоверное различие по сравнению с данными до лечения ( $p < 0,05$ ).

Рис. 7. Влияние противовоспалительной терапии на содержание нейтрофилов в спонтанной и индуцированной мокроте больных ХОБ

Таким образом, эреспал в качестве лекарственного препарата в базисной терапии ХОБ проявил себя как высокоэффективное средство, что подтверждалось уменьшением клинических симптомов заболевания, возрастанием физической толерантности, улучшением показателей функции внешнего дыхания, положительной динамикой иммунологических показателей крови, уменьшением содержания провоспалительных цитокинов (IL-6) в сыворотке крови, уменьшением содержания нейтрофилов в спонтанной и индуцированной мокроте больных ХОБ II стадии.

В конце исследования была проведена оценка больными и врачом эффективности и переносимости сравниваемых режимов базисной терапии ХОБ.

Графическое отображение эффективности (в среднем по группам) представлено на рисунке.



В первой группе эффективность лечения была высоко оценена пациентами и врачом, во второй — несколько менее эффективно, в третьей — оценка пациента и врача находилась ближе к отметке "Не эффективно".

Переносимость во всех группах пациентами и врачом была отмечена как вполне хорошая (ближе к отметке "Очень хорошо").

Исследуемые режимы и препараты хорошо переносились больными, нежелательных побочных эффектов не отмечалось. Контрольные исследования крови также не выявили отклонений от нормальных величин (общий анализ и биохимия крови).

За период исследования в I группе у 1 пациента отмечалось легкое обострение ХОБ, сопровождающееся незначительным усилением кашля, одышки. Были увеличены дозы фенспирида на 160 мг и использование сальбутамола на 7 дней. Не потребовалось назначения антибиотиков и системных стероидов. Обострение было купировано за 7 дней.

Во II группе также у 1 больного отмечалось обострение, требовавшее назначения антибактериальных препаратов, оно было расценено как обострение средней тяжести, пациенту был назначен ровамицин в дозе 3 млн. в сутки на протяжении 10 дней, усилена бронхолитическая терапия (повышены дозы сальбутамола).

В III группе обострения отмечались у 3-х больных — у 1 — легкое, была увеличена частота использования сальбутамола, у 2-х — средней степени — требовавшие назначения антибактериальной терапии (ровамицин в дозе 3 млн. 2 раза/сутки) и оральных стероидов (преднизолон в дозе 20 мг в сутки на 10 дней).

## Заклучение

Эреспал обладает выраженным терапевтическим действием, что подтверждалось уменьшением выраженности клинических симптомов: в I группе достоверно уменьшились кашель — от  $(2,8 \pm 0,1)$  до  $(1,7 \pm 0,1)$  баллов, одышка — от  $(3,0 \pm 0,1)$  до  $(1,8 \pm 0,1)$  баллов, использование сальбутамола сократилось с  $(2,2 \pm 0,1)$  до  $(0,8 \pm 0,1)$  раз в сутки, что было сравнимо с результатами, полученными при применении беклометазона дипропионата, в отличие от группы, получавшей ипратропиума бромид в монотерапии.

Также под влиянием терапии препаратами противовоспалительного действия у исследуемых больных улучшалась переносимость физической нагрузки: толерантность к физической нагрузке по окончании курса лечения была выше у пациентов первой группы, что проявлялось в субъективном уменьшении одышки перед проведением шатл-теста, достоверном увеличении количества пройденных шатлов (от  $(45,3 \pm 2,4)$  шатла (450,3 метра) до  $(58,2 \pm 1,9)$  шатлов — 580,2 метров, тогда как во II группе отмечалась лишь тенденция к улучшению переносимости нагрузки, а в III группе — отмечалась тенденция к ухудшению переносимости нагрузки — уменьшению количества пройденных шатлов.

Эреспал оказывал положительное воздействие и на функциональные показатели дыхания у исследуемых больных: на  $(6,6 \pm 1,10 \%)$  увеличился относительный прирост FEV<sub>1</sub>, на  $(15,6 \pm 2,1 \%)$  уменьшилось общее бронхиальное сопротивление R<sub>tot</sub>, на  $(12,7 \pm 1,7 \%)$  увеличился реверсивный объем выдоха. Беклометазона дипропионат был эффективен, но в меньшей степени. Ипратропиума бромид в монотерапии за исследуемый период положительного эффекта не оказал.

Анализ результатов иммунологического исследования крови показал, что эреспал наиболее полно, по сравнению с ингаляционным стероидом, назначенный в средних терапевтических дозах нормализует Т-клеточное звено иммунитета. Противовоспалительный эффект исследуемого препарата проявился нормализацией показателей гуморального звена иммунитета, снижением уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови и нормализации функциональных свойств эффекторных клеток при ХОБ — нейтрофильных гранулоцитов.

Противовоспалительное действие эреспала проявлялось также в уменьшении содержания нейтрофилов и спонтанной в индуцированной мокроте больных ХОБ — от  $(28,3 \pm 1,3)$  до  $(16,7 \pm 0,9) \%$ .

Таким образом, эреспал в суточной дозе 160 мг (80 мг 2 раза в день) — эффективный препарат для длительной базисной противовоспалительной терапии больных ХОБ, его можно рекомендовать для широкого применения в клинической практике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Виксман Н. А., Маянский Н. А. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Метод, рекомендации. — Казань, 1979. — 20 с.
2. Дроздова М. В., Полевщигов А. В., Рязанцев С. В. Высокая клиническая эффективность эреспала при лечении заболеваний верхних дыхательных путей у детей // Новости отоларингологии и логопатологии. — 1999. — № 2. — С. 10–14.
3. Захарова Г. П. Применение препарата эреспал при лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей // Лечащий врач. — 1998. — № 4. — С. 12–15.

4. *Иммунодиагностика* и иммунокоррекция в клинической практике / Под ред. И. Д. Столярова. — Санкт-Петербург: Сотис, 1999. — 169 с.
5. *Иммуноцитохимия* и моноклональные антитела в онкогематологии / Под ред. В. Г. Пинчука, Д. Ф. Глузмана. — Киев: Наукова Думка, 1990. — 229 с.
6. *Иммунный статус*, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений / В. Г. Передерий, А. М. Земсков, Н. Г. Бычкова, В. М. Земсков. — Киев, 1995. — 250 с.
7. *Инструкция* по применению набора моноклональных антител для определения дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека методом иммунофлюоресценции (колоноспектр): ТУ 9398-386-17854025-00: ООО НПЦ "МедБиоСпектр" 14.06.01: Срок действия установлен от 14.06.01 до 24.07.05, М., 2001. — 8 с.
8. *Ільїнська І. Ф., Рекалова О. М., Фещенко Ю. І. та інші.* (27 грудня 2001). Індивідуалізована імунотерапія в комплексній терапії хворих на хронічний бронхіт та її клініко-імунологічна ефективність [ftrархив]. Url ftp://ftp1.ifp.kiev.ua/original/2001/zip/ilijnska.zip.
9. *Клиническая иммунология* и аллергология / Под ред. Г. Лолорамладшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. — Москва: "Практика", 2000. — 482 с.
10. *Лапич С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — Киев: Морион, 2000. — 17 с.
11. *Модифікація* способу визначення концентрації сироваточних імуноглобулінів трьох класів. / Когосова Л. С., Матвієнко Ю. О. (Україна). — № 1177; подану 06.04.94; визнано раціоналізаторською 18.04.94; Інститут фізіотерії і пульмонології АМН України. — 3 с.
12. *Овчаренко С. И.* Противовоспалительная терапия хронического бронхита // РМЖ. — 2001. — № 5, Том 9. — С. 34–40.
13. *Принципы* дифференцированного назначения иммунокорректоров при неспецифических воспалительных заболеваниях легких / Л. М. Земсков, В. М. Земсков, А. В. Караулов, А. В. Никитин // Пульмонология. — 1992. — № 2. — С. 75–83.
14. *Свистушкин В. М., Никифорова Г. Н.* Эреспал в клинической практике // Consilium-Provisorium. — № 6, Т. 1. — 2001. — С. 35–42.
15. *Фещенко Ю. И.* Новые подходы в лечении и диагностике хронического обструктивного бронхита // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. — №2. — С. 7–13.
16. *Фещенко Ю. И.* Проблемы хронических обструктивных заболеваний легких // Укр. пульмонолог. журн. — 2002. — №1. — С. 5–10.
17. *Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Горовенко Н. Г.* Хронические обструктивные заболевания легких. — К.: Морион, 2001. — 79 с.
18. *Чернушенко Е. Ф., Фещенко Ю. И.* Принципы иммунодиагностики и иммунотерапии при заболеваниях лёгких // Укр. пульмонолог. журнал. — 2000. — № 2. — С. 5–9.
19. *Щичкин В. П.* Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии // Иммунология. — 1998. — № 1. — С. 9–12.
20. *Ярилин А. А.* Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и при патологии // Иммунология. — 1998. — №3. — С. 7–13.
21. *Airway inflammation* in chronic bronchitis: the effects of smoking and alpha 1-antitrypsin deficiency / A. T. Hill, D. L. Bayley, E. J. Campbell et al. // Eur. Respir. Journ.. — 2000. — № 15. — P. 886–890.
22. *Airway inflammation* in COPD assessed by sputum levels of interleukin-8 / C. Yamamoto, T. Yoneda, M. Yoshikawa et al. // Chest. — 1997. — № 112. — P. 505–510.
23. *Akoun G., Arnaud F., Blanchon F.* The influence of Erespal (fenspiride) on breathing function and indices of blood gas exchange in patients with chronic obstructive lung diseases // Eur. Respir. Rew. — 1991. — № 1, Rev 2. — P. 51–65.
24. *Assessment* of airway neutrophils by sputum color: correlation with airway inflammation / R.A. Stockley, D.L. Bayley, S.L. Hill et al. // Thorax. — 2001. — № 56. — P. 366–372.
25. *British Thoracic Society/ Guidelines* for the management of COPD // Thorax. — 1997. — Vol. 151. — P.1383–1387.
26. *Differences* in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / V. M. Keatings, P. D. Collins, D. M. Scott, P. J. Barnes // Am. Journ. Respir. Crit. Care. Med. — 1996. — № 153. — P. 530–534.
27. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI // WHO Workshop, 2001. — 19 p.
28. *Hill A.T., Bayley D.L., Stockley R.A.* The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis // Am. Journ. Respir. Crit. Care. Med. — 1999. — № 160. — P. 893–898.
29. *Jankovski R.* ENT inflammation and importance of fenspiride // Press Med. — 2002. — № 1. — P. 7–10.
30. *Kirichenko A. A., Shshsnova T. M.* Experience in treating patients with chronic obstructive bronchitis with fenspirid // Ter Arkh. — 2002. — № 8. — P. 52–55.
31. *Melloni B.* Bronchial inflammation during chronic bronchitis, importance of fenspiride // Presse Med. — 2002. — № 1. — P. 11–15.
32. *Plusa T., Nawacka D.* Efficacy and tolerance of fenspiride in adult patients with acute respiratory tract infections // Pol. Merckuriusz. Lek. — 1998. — № 5 (30) — P. 368–371.
33. *Quartulli F., Pinelli E., Broue-Chabbert A.* Fenspiride inhibits histamine-induced responses in a lung epithelial cell line // Eur. Journ. Pharmacol. — 1998. — Vol. 348, № 2 — 3. — P. 297–304.
34. *Shorokhova T. D., Medvedeva I. V., Lapik S. V.* Effectiveness of fenspiride in patients with chronic obstructive bronchitis // Klin. Med. — 2001. — Vol. 79, № 8. — P. 55–57.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕНСПИРИДА (ЭРЕСПАЛА) В БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА

**Л. А. Яшина, Ю. И. Фещенко,  
М. А. Полянская, С. М. Москаленко,  
Ю. А. Матвиенко**

*Резюме*

В статье приведены данные собственных исследований по применению нестероидного противовоспалительного препарата фенспирида (эреспала) в базисной терапии хронического обструктивного бронхита.

### EFFECTIVENESS OF FENSPIRIDE (ERESPAL) IN BASIS THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

**L. A. Yashyna, Yu. I. Feshchenko,  
M. A. Polyanska, S. M. Moskalenko,  
Y. A. Matvienko**

*Summary*

The results of the study of the effectiveness of non-steroid anti-inflammatory drug fenspiride in basis therapy of chronic obstructive bronchitis are represented in the article.