

П. Ф. Дудка, Д. В. Добрянський, Н. Г. Бичкова
ГЕМОРЕОЛОГІЧНО-ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ
ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ФЕНСПІРИДУ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

Незважаючи на застосування практичною медициною сучасних схем лікування, які ґрунтуються на принципах доказової медицини, спостерігається зростання кількості летальних випадків серед хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [7, 11, 13, 14, 15, 17]. Підтвердженням цього є висновки експертів ВООЗ, згідно яких впродовж наступних 10–12 років ХОЗЛ, як причина смерті, переміститься з шостого на п'яте місце [18]. Зростання смертності хворих на ХОЗЛ зумовлене різними чинниками, серед яких важливе місце належить підвищенню тромбогенного потенціалу крові та електричній нестабільності міокарду [4, 10].

Відомо, що в умовах гіпоксії, надмірної активації вільнорадикальних процесів і перекисного окислення ліпідів, що спостерігається у хворих на ХОЗЛ, відбувається посилення дестабілізаційних процесів в системі гемостазу [3]. При цьому зростає гемокоагуляційний потенціал крові. Зважаючи на те, що легені є основним продуцентом тромбопластину, VII, VIII плазмових факторів, гепарину та приймають безпосередню участь у перетворенні мегакаріоцитів у тромбоцити, гіперкоагуляційні механізми при прогресуванні патологічного процесу в бронхопульмональній системі набувають стрімко прогресуючого характеру. Дестабілізація тромбоцитарно-судинної і коагуляційної ланок гемостазу з порушенням реологічної характеристики крові негативно позначається на дифузійних процесах та тиску крові в системі легеневої артерії [5, 9]. В свою чергу порушення кисневого гемостазу супроводжуються ініціацією деструктивних процесів на рівні клітин, у тому числі імунокомпетентних [2]. Структурна дезорганізація та зниження їх функціональної активності негативно позначаються на імунній відповіді [16]. Посилення колонізації патогенними організмами дихальних шляхів сприяє ініціації вивільнення прозапальних цитокінів [8, 12]. Надмірна їх секреція призводить до активації системної запальної реакції, в тому числі на васкулярному рівні. Деструктивного впливу зазнають біологічні мембрани формених елементів крові і ендотеліоцитів [1]. При цьому активується внутрішньосудинне згортання крові, що супроводжується гемореологічними порушеннями та розвитком "мікроциркуляторної гіпоксії". В цих умовах відбувається надмірна активація процесу вільнорадикального окислення білків клітинних мембран, які є субстратами електронних насосів. У разі порушення функціональної активності мембранозв'язаних АТФ-аз та внутрішньоклітинної електролітної нестабільності зростає загроза виникнення життєвонебезпечних по-

рушень серцевого ритму та раптової кардіальної смерті [4].

У зв'язку із цим є актуальним своєчасне призначення медикаментозних засобів, які сприяють забезпеченню нормалізації тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу, реологічної характеристики крові, а також інгібіції надмірного окислення ліпідів і білків на рівні біологічних мембран.

З наукової та практичної точки зору є доцільним проведення дослідження щодо ролі гемореологічних порушень у пригніченні імунної відповіді, а також встановлення ефективності препарату Фенспірид в нормалізації показників гемореологічного і імунного статусу [6].

Метою роботи було встановлення ролі гемореологічних порушень у формуванні імунодефіциту, а також оцінити ефективність Фенспіриду в забезпеченні нормалізації реологічної характеристики крові та імунного статусу.

Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 20 хворих на ХОЗЛ I–II стадії у фазі загострення віком від 35 до 60 років, яким призначали Фенспірид всередину у дозі 180 мг/добу. Курс лікування тривав 3 тижні. Контрольну групу становили 21 практично здорових особи, співставимих за віком з клінічною групою.

У всіх пацієнтів проводилось клінічне, лабораторне та інструментальне дослідження, відповідно до стандартів, затверджених наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007, а також оцінювались показники гемореології та імунного статусу.

В'язкість та інші реологічні показники крові визначались на ротаційному віскозиметрі з вільноплаваючим циліндром системи В. Н. Захарченко (1971). Графоаналітичним методом розраховували величину уявної в'язкості крові (η_{α}) в мПа·с при швидкостях зсуву 1с^{-1} , 5с^{-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) в мПа та коефіцієнт агрегації еритроцитів ($\text{КА}_{\text{ер}}$) в мПа· 10^{-5} . Величину венозного гематокриту (Ht) визначали на мікроцентрифузі (в %).

Імунологічне дослідження крові включало кількісну оцінку субпопуляцій лімфоцитів методом непрямой імунофлюоресценції за допомогою моноклональних антитіл з використанням люмінесцентного мікроскопа „Люам 1–3”. При цьому рівень субпопуляцій Т і В-лімфоцитів — CD_{3+} , CD_{4+} , CD_{8+} , CD_{16+} , CD_{22+} розраховували в абсолютному та процентному відношенні. Сироваткові імуноглобуліни G, A та M визначили за методом Mansini e.a. (1965). Функціональна активність Т-лімфоцитів оцінювалась шляхом проведення реакції бласттрансформації лімфоцитів з ФГА. Крім цього визначалась фагоцитарна активність нейтрофілів.

Таблиця 1

Величини гемореологічних показників у хворих на ХОЗЛ ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група (n = 21)	Клінічна група (n = 20)	P
Ht, %	47,62 $\pm$ 0,56	50,33 $\pm$ 0,48	<0,001
η_{α} 1с ⁻¹ , мПа·с	9,60 $\pm$ 0,17	11,88 $\pm$ 0,50	<0,001
η_{α} 5с ⁻¹ , мПа·с	4,17 $\pm$ 0,06	4,58 $\pm$ 0,20	< 0,05
$\eta_{\text{вн.}}$ 1с ⁻¹ , мПа·с	18,10 $\pm$ 0,38	20,91 $\pm$ 0,85	<0,001
$\eta_{\text{вн.}}$ 5с ⁻¹ , мПа·с	6,60 $\pm$ 0,12	7,30 $\pm$ 0,45	> 0,05
τ_o , мПа	3,58 $\pm$ 0,20	5,77 $\pm$ 0,51	< 0,001
КАер., мПа·10 ⁻⁵	5,43 $\pm$ 0,33	7,08 $\pm$ 0,52	< 0,01

Таблиця 2

Середні величини ($M \pm m$) показників реологічної характеристики крові до та після проведеного курсу лікування

Показники	Контрольна група (n = 21)	Клінічна група (n = 20)	
		до лікування	після лікування
Ht, %	47,62 $\pm$ 0,56	50,75 $\pm$ 0,54*	47,60 $\pm$ 0,33**
η_{α} 1с ⁻¹ , мПа·с	9,60 $\pm$ 0,17	11,25 $\pm$ 0,58*	8,68 $\pm$ 0,43**
η_{α} 5с ⁻¹ , мПа·с	4,17 $\pm$ 0,06	4,58 $\pm$ 0,20*	3,98 $\pm$ 0,21**
$\eta_{\text{вн.}}$ 1с ⁻¹ , мПа·с	18,10 $\pm$ 0,38	18,47 $\pm$ 0,88	15,04 $\pm$ 0,75**
$\eta_{\text{вн.}}$ 5с ⁻¹ , мПа·с	6,60 $\pm$ 0,12	7,30 $\pm$ 0,45	5,89 $\pm$ 0,46**
τ_o , мПа	3,58 $\pm$ 0,20	5,27 $\pm$ 0,44*	2,99 $\pm$ 0,32**
КАер., мПа·10 ⁻⁵	5,43 $\pm$ 0,33	6,94 $\pm$ 0,56*	5,05 $\pm$ 0,39**

Примітка: * — вірогідність різниці показника порівняно з контролем ($p < 0,05$). ** — вірогідність різниці показника порівняно з рівнем до лікування ($p < 0,01$)

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері за допомогою стандартного пакету функцій «MS Excel».

Результати та їх обговорення

Серед всіх хворих на ХОЗЛ порушення гемореологічної характеристики крові відзначено у 74 % обстежених, причому у 32 % із них виявлено синдром високої в'язкості крові.

Як видно із наведених у табл. 1 даних, у обстежених пацієнтів виявлені суттєві порушення з боку основних показників гемореологами, про що свідчить достовірне підвищення рівня гематокриту, ефективної в'язкості крові та внутрішньої в'язкості еритроцитів при швидкості зсуву 1с⁻¹, а також межі плинності крові та коефіцієнта агрегації еритроцитів.

Встановлене статистично достовірне підвищення рівня гематокриту негативно позначається на кінетичній активності крові, Z-потенціалі еритроцитів та морфофункціональній активності ендотеліоцитів. Посилення при цьому ретенційної, агрегаційної спроможності формених елементів і індукція коагуляційного потенціалу крові сприяють зростанню дисциркуляторних порушень на рівні мікроциркуляторного русла та його ультраструктурній перебудові. Надмірне вивільнення внутрішньоклітинних біоактивних речовин, дестабілізація Z-потенціалу біомембран та зниження ригідності еритроцитів визначають ступінь вираженості порушень внутрішньої в'язкості крові. Підтвердженням цього є зростання на 16 % внутрішньої в'язкості крові при швидкості зсуву

1с⁻¹, що відповідає кровообігу в посткапілярах. У порівнянні з групою здорових, у хворих на ХОЗЛ виявлено збільшення на 24 % уявної в'язкості крові. Відзначено нами підвищення агрегаційної спроможності еритроцитів на 30 % сприяє посиленню патологічної агрегації формених елементів крові.

Вивільнення при цьому надмірній кількості еритроцитарних біоактивних речовин є однією із причин утворення внутрішньосудинних конгломератів, виникнення оклюзії мікроциркуляторного русла та порушення перфузійно-дифузійної спроможності на рівні бронхолегеневого апарата.

Як відомо, Фенспірид позитивно впливає на метаболічні перетворення арахідонової жирної кислоти, кінцевими продуктами якого є простагландини 2-го, лейкотрієни 4-го класу, а також тромбоксан A₂ [7, 9]. Шляхом інгібіції Фенспіридом синтезу медіаторів запалення, фактору некрозу пухлини та TxA₂ забезпечується нормалізація структурно-функціональних порушень на рівні мікроциркуляторного русла та відновлення фізіологічно активної гемоциркуляції [1, 2].

Після проведеного курсу лікування Фенспіридом відзначено позитивну динаміку з боку показників гемореології. Так, у порівнянні з висхідними даними, виявлено достовірне зниження рівня гематокриту і наближення його середньої величини до межі здорових осіб групи контролю (табл. 2).

Нормалізація гематокриту позитивно позначилась на агрегаційній спроможності еритроцитів. При цьому їх

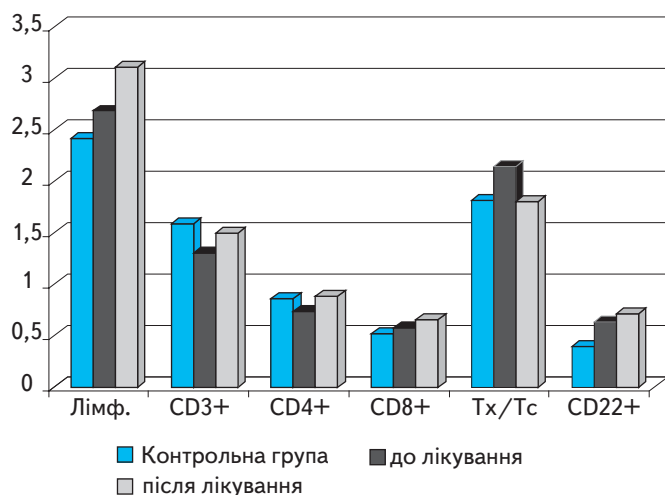


Рис. 1. Динаміка імунограми у пацієнтів із гіперергічною реакцією імунної відповіді

агрегаційний потенціал зменшився на 37 % і максимально наблизився до відповідного рівня осіб контрольної групи. Відновлення функціональної активності еритроцитів сприяло зменшенню їх внутрішньої в'язкості. Так $\eta_{\text{вн.}}$ при швидкості зсуву 1с^{-1} зменшилась на 23 %, а при швидкості зсуву 1с^{-5} — на 19%. Відзначено також статистично достовірне зменшення уявної в'язкості крові при різних швидкостях зсуву.

Проведений аналіз ефективності Фенспіриду у забезпеченні імунотекції засвідчив про неоднорідність його впливу при різних типах імунodefіциту. Так, у пацієнтів із гіперергічною реакцією імунної відповіді після проведеного лікування відзначено зростання проліферативної активності субпопуляцій як Т-, так і В-лімфоцитів (рис. 1). У порівнянні із висхідними величинами, абсолютна кількість CD3+, CD4+, CD8+ та CD22+ — лімфоцитів збільшилась на 11 %, 18 %, 14 % та 11 %, відповідно. В той же час абсолютна кількість активних Т-лімфоцитів знизилась на 17 %, однак не наблизилась до величини практично здорових осіб. Спонтанна реакція бласттрансформації лімфоцитів залишилась на рівні її висхідної величини.

Відзначене надмірне зростання абсолютної кількості субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів негативно позначається на їх функціональній активності, підтвердженням чого є зниження рівня активних Т-лімфоцитів та імуноглобулінів класу G, А та М. Зростання проліферативної активності субпопуляцій Т-лімфоцитів з подальшим виснаженням компенсаторних механізмів адаптації негативно позначається на процесах імунорегуляції та механізмах імунної відповіді. З практичної точки зору застосування Фенспіриду в комплексній терапії пацієнтів на ХОЗЛ повинно ґрунтуватись виключно на даних висхідного рівня показників клітинної та гуморальної ланок імунітету. У разі гіперергічних імунопатологічних проявів призначення Фенспіриду є небажаним.

При дослідженні ефективності Фенспіриду у забезпеченні імунотекції в групі пацієнтів із гіпоергічною реакцією імунної відповіді виявлено позитивний вплив його на показники імунограми (рис. 2). Нами відзначено переважне зростання проліферативної активності субпопуляцій CD4+-лімфоцитів, середній рівень яких

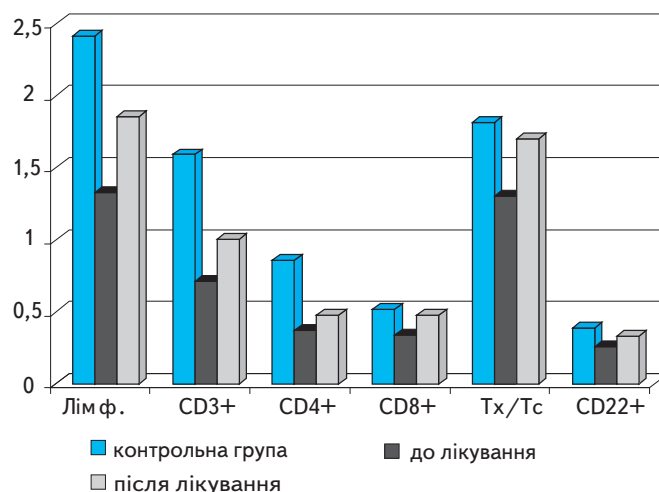


Рис. 2. Динаміка імунограми у пацієнтів із гіпоергічною реакцією імунної відповіді

удвічі перевищував їх висхідну величину. Проліферативна активність CD8+ та CD22+ — лімфоцитів зросла на 30 % та 18 %.

Висновки

У переважній більшості хворих на ХОЗЛ відзначаються порушення реологічної характеристики крові, із них у 49 % виявлена гіперергічна та гіпоергічна реакція імунної відповіді.

Підвищення в'язкості та зниження плинності крові негативно позначаються на клітинній і гуморальній ланці імунітету.

Фенспірид сприяє покращанню гемореології завдяки зменшенню гематокриту і в'язкості крові, а також зниженню ступеню проявів патологічної агрегації еритроцитів.

Фенспірид забезпечує оптимальний імунотропний ефект у разі гіпоергічної реакції імунної відповіді.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дудка, П. Ф. Патоморфологічної зміни ендотеліального шару, як одна з причин порушення судинно—тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на хронічний обструктивний бронхіт [Текст] / Дудка П. Ф., Стеченко, Л. О. Куфтирева, Т. П. [та ін.] // Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині : Матеріали науково—практичної конференції. — Київ, 2003. — С. 30—31.
2. Дудка, П. Ф. Порушення ліпідного метаболізму біомембран імунотектентних клітин у хворих на хронічний обструктивний бронхіт [Текст] / Дудка П. Ф., Бичкова Н. Г., Брюзгіна Т. С. // Актуальні проблеми клінічної пульмонології : Матеріали науково—практичної конференції. — Київ, 2003. — С. 40—41.
3. Дудка, П. Ф. Роль жирнокислотного гомеостатичного дисбалансу в механізмах порушення гемостазу у хворих на хронічний обструктивний бронхіт [Текст] / Дудка П. Ф., Брюзгіна Т. С., Соколова Л. І. // Актуальні проблеми тромбозу і порушень гемостазу в клінічній медицині : Матеріали науково—практичної конференції. — Київ, 2003. — С. 28—29.
4. Дудка, П. Ф. Гемореологічні порушення та електрична нестабільність міокарда при хронічному обструктивному захворюванні легень [Текст] / Дудка П. Ф., Ільницький Р. І., Кітарева В. І., Добрянський Д. В. // Актуальні проблеми в клінічній медицині : Матеріали науково—практичної конференції. — Київ, 2006. — С. 47—48.
5. Гемомікроциркуляторні порушення та їх корекція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / [П. Ф. Дудка, Р. І. Ільницький, Л. І. Соколова, Д. В. Добрянський, Н. Б. Валіхновська] // Укр. пульмонол. журн. — 2007. — № 1. — С. 17.

6. Пат. №22750 Україна, МПК А61К 33/16, С07D 239/553 Фенспірид, який проявляє імуноотропну дію [Текст] / Дудка П. Ф., Ільницький Р. І., Добрянський Д. В., Бичкова Н. Г.; заявник і власник патенту Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця. — № 200613495; заявл. 19.12.06; опубл. 25.04.07, Бюл. №5, 2007 р.
7. Кокосов, А. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких у взрослых [Текст] / А. Н. Кокосов // Хроническая обструктивная болезнь легких у взрослых и детей : Руководство под ред. А. Н. Кокосова. — Санкт-Петербург : Спец. Лит., 2004. — С. 13–104.
8. Калініченко, Ю. М. Оцінка інтерлейкінового профілю при хронічному обструктивному захворюванні легень [Текст] / Калініченко Ю. М., Островський М. М. // Укр. пульмонолог. журн. — 2006. — №1 — С. 33–34.
9. Карели, Н. А. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких [Текст] / Карели Н. А., Ребров А. П. // Тер. архив. — 2005. — № 3. — С. 87–93.
10. Мостовий, Ю. М. ХОЗЛ: приглашение к дискуссии [Текст] / Ю. М. Мостовий // Новости медицины и фармации. — 2008. — №19 (261). — С. 6–7.
11. Перцева, Т. О. Медико-соціальні аспекти інвалідності при хронічному обструктивному бронхіті [Текст] / Т. О. Перцева, С. С. Панина, В. М. Концур // Укр. пульмонолог. журн. — 2004. — №4. — С. 12–15.
12. Перцева, Т. О. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна // Укр. пульмонолог. журн. — 2007. — №1 — С. 22–26.
13. Соодаева, С. К. Оксидантная и антиоксидантная системы при хронических обструктивных заболеваниях легких [Текст] / Соодаева С. К. // Хронические обструктивные болезни легких. — Санкт-Петербург : Невский диалект, 1998. — С. 92–111.
14. Фещенко, Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких: классификация, диагностика, лечение [Текст] / Фещенко Ю. И., Гаврисюк В. К. // Ліки України. — 2004. — № 7. — С. 22–25.
15. Фещенко, Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких [Текст] / Фещенко Ю. И., Яшина Л. А. // Doctor. — 2004. — № 2. — С. 27–30.
16. Brain, J. Physiology and pathophysiology of pulmonary macrophages [Text] / Brain J. // Reticuloendothelial system A. Comprehensive Treatise. — New York — London, 1985. — Vol. 54. — P. 315–337.
17. Barnes, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease molecular and cellular mechanismus [Text] / Barnes P. J., Shapivo S. D., Panwells R. A. // Enr. Respir. J. — 2003. — V. 22. — P. 672–688.
18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)/ Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, Update 2006. GOLD <http://www.goldcopd.com>

ГЕМОРЕОЛОГІЧНО-ІМУНОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ФЕНСПІРИДУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

П. Ф. Дудка, Д. В. Добрянський, Н. Г. Бичкова
Резюме

В роботі висвітлено особливості гемореологічних порушень та їх вплив на імунну відповідь у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Встановлена ефективність Фенспіриду у забезпеченні нормалізації гемореологічного статусу. Відзначено найбільш позитивний ефект Фенспіриду у пацієнтів з гіпоергічною реакцією імунної відповіді.

HAEMOREOLOGICAL AND IMMUNE DISTURBANCES AND EFFECTIVENESS OF FENSPIRIDE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

P. F. Dudka, D. V. Dobryanskiy, N. G. Bichkova
Summary

The peculiarities of haemoreological disturbances and their influence on immune response in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were presented in the article. The effectiveness of fenspiride in providing normalization of haemoreological status was confirmed. The most positive effect of fenspiride was observed in patients with attenuated immune response.