

П. Ф. Дудка, Д. В. Добрянський, Н. Г. Бичкова, О. І. Бодарецька
СТАН ГЕМОРЕОЛОГІЧНОЇ І ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ФЕНСПІРИДУ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ І ТА ІІ СТАДІЇ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

На сьогодні у світі нараховується близько 600 млн. хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), серед них щорічно вмирає понад 3 млн. [6]. Згідно прогнозу експертів ВООЗ, до 2020 року ХОЗЛ займе 5-те місце серед причин смертності та інвалідності дорослого населення розвинутих країн світу [4].

Велика розповсюдженість ХОЗЛ, недостатня ефективність існуючих методів лікування і профілактики, а також зростання інвалідизації в працездатному віці визначають ХОЗЛ як одну з найактуальніших проблем в сучасній клінічній пульмонології, що зумовлює необхідність вивчення механізмів розвитку захворювання та пошуку ефективних способів лікування [11].

Внаслідок токсичної дії полутантів і інфекційних збудників на дихальні шляхи відбувається морфо-функціональна перебудова мукоцільярного апарату, порушення неспецифічного захисту і дисрегуляція імунної відповіді, що обумовлює виникнення хронічного запалення і малозворотньої бронхообструкції [10]. За умов хронічної запальної реакції відбувається посилення тканинної гіпоксії і вільнорадикальних процесів, а також активація перекисного окислення ліпідів, що супроводжується дестабілізацією системи гемостазу [1, 2]. Зважаючи на те, що легені є основним продуцентом тромбопластину, VII, VIII плазмених факторів та гепарину, гемореологічні порушення при прогресуванні патологічного процесу в бронхо-пульмональній системі набувають прогресуючого характеру. Гемоконцентрація та порушення морфо-функціональної характеристики формених елементів крові, дестабілізація тромбоцитарно-судинної і коагуляційної ланок гемостазу з порушенням при цьому реологічної характеристики крові негативно позначається на перфузійно-дифузійних процесах в альвеолах та рівні тиску в системі легеневої артерії [1, 9]. В свою чергу, дисмікроциркуляція і зміни кисневого гомеостазу супроводжуються посиленням деструктивних змін з порушенням структурної організації, функціональної активності та резистентності клітин легень, в тому числі і імунокомпетентних [2, 10].

У цьому зв'язку є доцільним застосування патогенетичної терапії, яка спрямована на зменшення гемореологічних та імунних порушень. Одним із медикаментозних засобів, який позитивно впливає на процес нормалізації гемореологічного та імунного статусу є фенспірид. Відомо, що фенспірид уповільнює каскадну трансформацію арахідонової кислоти, наслідком чого є зменшення продукції простагландинів, лейкотрієнів, тромбоксанів, що ініціює протизапальний і антиагрегантний ефекти та поліпшення клінічного перебігу у хворих на ХОЗЛ [1, 2, 10].

Таким чином, дослідження показників гемореології та стану системного імунітету, а також обґрунтування застосування фенспіриду в комплексній терапії у хворих на ХОЗЛ І-ІІ стадії можна розглядати як таке, що має важливе наукове та практичне значення.

Матеріали та методи дослідження

Проведено обстеження 46 хворих на ХОЗЛ І – ІІ стадії у фазі загострення. Всі пацієнти були чоловічої статі віком від 38 до 65 років (середній вік складав $(56,7 \pm 7,1)$ років). Середня тривалість захворювання становила $(8,4 \pm 1,5)$ роки.

Згідно стандартів, затверджених наказом МОЗ України за № 128 від 19.03.2007 [5], у всіх пацієнтів проводилось клінічне, лабораторне та інструментальне дослідження, а також оцінювались показники гемореологічного та імунного статусу.

Основну клінічну групу склали 26 пацієнтів (вік – $(54,8 \pm 2,1)$ років), у яких середня величина ОФВ₁ та його приріст дорівнювали $(65,9 \pm 2,2)$ % та $(7,2 \pm 2,1)$ %. На тлі стандартної терапії у якості протизапального засобу застосовували фенспірид, який призначали у добовій дозі 160 мг (двічі по 1 табл.).

В групу порівняння увійшли 20 пацієнтів (вік – $(56,4 \pm 2,5)$ років) з середньою величиною ОФВ₁ $(67,8 \pm 3,9)$ % та приростом ОФВ₁ $(7,2 \pm 2,1)$ %, яким призначали терапію згідно стандартів лікування.

Загальноприйняті об'ємні та швидкісні показники зовнішнього дихання визначали на комп'ютерному спірографі „Spiroset - 3000”.

Визначення показників в'язкості крові проводилось на ротаційному віскозиметрі з вільноплаваючим циліндром системи В. Н. Захарченка (1971). Графоаналітичним методом розраховували величину уявної в'язкості крові (η_a) в мПа·с та величину внутрішньої в'язкості еритроцитів ($\eta_{вн.}$) в мПа·с при швидкостях зсуву 1с^{-1} і 5с^{-1} . В кесонівських координатах визначали межу плинності крові (τ_0) в мПа та коефіцієнт агрегації еритроцитів (КАер.) в мПа· 10^{-5} . Венозний гематокрит (Ht) визначали на мікроцентрифузі в %.

Цитоімунофлуоресцентним методом визначали рівень популяцій та субпопуляцій лімфоцитів (Лф) у периферичній крові – CD3+-Лф (Т-клітин), CD4+-Лф (Т-хелперів), CD8+-Лф (Т-цитотоксичних /супресорів), CD16+-Лф (натуральних кілерів), CD22+-Лф (В-клітин), CD25+-Лф (активованих). Реакція бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) проводилась з фітогемаглютиніном (ФГА). Фагоцитарна активність нейтрофілів визначалась за ступенем поглинання часток латексу з обчисленням фагоцитарного індексу (ФІ) Гамбурга. Визначали концентрацію середньомолекулярної (11-19S) фракції циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Сироваткові імуногло-

буліни (Ig) G, A та M оцінювали за методом Mansini e.a. (1965).

Одержані дані оброблялись на персональному комп'ютері з використанням ліцензійних програм Microsoft Excel (Microsoft Corp., USA) та Statistica 6.1.478 (Stat Soft, USA). Статистичний аналіз проводили стандартними методами оцінки варіаційних рядів параметричними і непараметричними методами з використанням критеріїв Ст'юдента (t) та Уїлкоксона (W) (Лапач С. Н. та співавт., 2001).

Результати та їх обговорення

Порушення з боку показників реологічної характеристики крові виявлено в 74 % хворих на ХОЗЛ I та II стадії у фазі загострення. Серед хворих з гемореологічними порушеннями у 32 % відзначено суттєве зростання основних показників реології крові, які в 1,4-1,5 рази перевищували контрольний рівень (табл. 1).

Таблиця 1

Середні величини гемореологічних показників ($M \pm m$)

Показники	Здорові особи (n – 30)	Хворі на ХОЗЛ (n – 46)
Ht, %	47,62 ± 0,56	50,33 ± 0,48 [#]
$\eta_a 1c^{-1}$, мПа·с	9,60 ± 0,17	11,88 ± 0,50 [#]
$\eta_a 5c^{-1}$, мПа·с	4,17 ± 0,06	4,58 ± 0,20
$\eta_{\text{вн.}} 1c^{-1}$, мПа·с	18,10 ± 0,38	20,91 ± 0,85 [#]
$\eta_{\text{вн.}} 5c^{-1}$, мПа·с	6,60 ± 0,12	7,30 ± 0,45
τ_0 , мПа	3,58 ± 0,20	5,77 ± 0,51 [#]
КАер., мПа·10 ⁻⁵	5,43 ± 0,33	7,08 ± 0,52*

Примітка: * – вірогідність різниці показника порівняно з контролем (p<0,05), [#] – вірогідність різниці показника порівняно з контролем (p<0,001)

Відзначене достовірне підвищення рівня гематокри-ту негативно позначилось на інших показниках реологічної характеристики крові (табл. 1). Доказом цього є зростання, в порівнянні із здоровими особами, $\eta_{\text{вн.}}$ на 13 % (p<0,001) та η_a на 19 % (p<0,001) при швидкості зсуву $1c^{-1}$, що негативно позначається на гемоперфузії на рівні капілярів. Зниження швидкості кровотоку в мікроциркуляторному руслі підтверджується достовірним збільшенням показника τ_0 у 1,6 раз (p<0,001). Зростання рівня КАер. на 30 % (p<0,05) є свідченням наявності патологічної агрегації еритроцитів і може опосередковано свідчити про оклюзію еритроцитарними конгломератами мікроциркуляторного русла.

На тлі активації системного запального процесу відзначено порушення в кількісному складі імунокомпетентних клітин та їх функціональної активності (табл. 2).

Як показав проведений аналіз вихідних даних імунного статусу у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення найбільш суттєвими є порушення з боку клітинної ланки імунітету; зокрема зменшення популяції CD3⁺-Лф на 20 % (p<0,05) та CD16⁺-Лф на 35 % (p<0,05), а також виявлено різну спрямованість змін з боку імунорегуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів. Відзначене нами достовірне зниження інтенсивності РБТЛ та ФІ є, імовірно, наслідком пригнічення функціональної активності імунокомпетент-

Таблиця 2

Середні величини показників системного імунітету ($M \pm m$)

Показник	Група контролю (n-30)	Хворі на ХОЗЛ (n-46)
Кількість Лф, 10 ⁹ /л	2,41 ± 0,23	2,13 ± 0,08
CD3 ⁺ -Лф, 10 ⁹ /л	1,59 ± 0,07	1,27 ± 0,06*
CD4 ⁺ -Лф, 10 ⁹ /л	0,86 ± 0,04	0,80 ± 0,04
CD8 ⁺ -Лф, 10 ⁹ /л	0,52 ± 0,03	0,49 ± 0,03
CD4 ⁺ -Лф / CD8 ⁺ -Лф	1,65 ± 0,19	1,63 ± 0,11
CD16 ⁺ -Лф, 10 ⁹ /л	0,46 ± 0,05	0,30 ± 0,012*
CD25 ⁺ -Лф, 10 ⁹ /л	0,59 ± 0,06	0,68 ± 0,05
РБТЛ з ФГА, 10 ⁹ /л	1,68 ± 0,18	1,27 ± 0,07*
ФІ, %	69,81 ± 7,20	60,52 ± 1,07
CD22 ⁺ -Лф, 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, ум. од.	51,7 ± 3,17	60,7 ± 0,45*

Примітка: * – вірогідність різниці порівняно з контролем (p < 0,05).

них клітин, що у разі зменшення кількості Т-лімфоцитів може негативно позначитись на захисних можливостях організму.

На тлі пригнічення клітинної ланки імунітету спостерігалось збільшення кількості В-лімфоцитів в 1,8 рази (p<0,05) із зменшенням їх функціональної спроможності – зниженням Ig A на 32 % (p<0,05) та Ig G на 39 % (p<0,05).

Встановлене вірогідне підвищення ЦІК середнього розміру на 17 % на тлі зниженої фагоцитарної активності супроводжується фіксацією імунних комплексів в судинній стінці і може бути одним із чинників порушення судинно-тромбоцитарного гомеостазу.

Зважаючи на те, що між вихідними рівнями показників імунного статусу відзначено різновекторну направленість, нами був проведений додатковий аналіз з умовним виділенням 3 типів реакцій системного імунітету: окремі імунні порушення (зменшення величини 1-4 показників ≥ 20 %), гіпоергічний (зменшення величини 5 та більше показників ≥ 20 %), гіперергічний (збільшення величини 5 та більше показників ≥ 20 %), що дозволяє визначити показання для призначення імуномодуючої терапії.

При аналізі впливу фенспіриду на реологічну характеристику крові у хворих основної клінічної групи було відзначено максимальне наближення її середніх показників до рівня здорових осіб. Так, $\eta_{\text{вн.}}$ при швидкості зсуву $1c^{-1}$ і $5c^{-1}$ достовірно зменшилась на 23 та 24 %, η_a – відповідно на 23 та 17 %, що позитивно впливає на деформованість еритроцитів та їх кінетичну активність. Встановлене вірогідне зниження гематокри-ту та коефіцієнта агрегації еритроцитів позитивно позначається на стані мікроциркуляторного русла. На відміну від основної клінічної групи у групі порівняння відзначено позитивні зрушення з боку окремих показників реологічної характеристики крові, зокрема η_a при швидкості зсуву $1c^{-1}$, τ_0 та КАер (табл. 3).

Оцінка впливу фенспіриду на показники імунного статусу проводилась з урахуванням типу реакції системного імунітету. Найбільш ефективним було застосування

Таблиця 3

Динаміка показників реологічної характеристики крові (M±m)

Показники	Контрольна група (n – 30)	Група порівняння (n – 20)		Основна клінічна група (n – 26)	
		до лікування	до лікування	до лікування	після лікування
Ht, %	47,62 ± 0,56	49,00 ± 0,60	47,90 ± 0,62	50,75 ± 0,54*	47,60 ± 0,33#
η_a 1с ⁻¹ , мПа·с	9,60 ± 0,17	15,25 ± 1,10*	12,25 ± 0,83#	11,25 ± 0,58*	8,68 ± 0,43#
η_a 5с ⁻¹ , мПа·с	4,17 ± 0,06	4,98 ± 0,26*	4,50 ± 0,25	4,58 ± 0,20	3,98 ± 0,21#
$\eta_{вн.}$ 1с ⁻¹ , мПа·с	18,10 ± 0,38	18,52 ± 0,88*	17,20 ± 0,94	18,47 ± 0,88	15,04 ± 0,75#
$\eta_{вн.}$ 5с ⁻¹ , мПа·с	6,60 ± 0,12	6,56 ± 0,43	6,50 ± 0,35	7,30 ± 0,45	5,89 ± 0,46#
$\tau_{0'}$, мПа	3,58 ± 0,20	5,60 ± 0,43*	4,40 ± 0,31#	5,27 ± 0,44*	2,99 ± 0,32#
КАер., мПа·10 ⁻⁶	5,43 ± 0,33	6,54 ± 0,30*	5,67 ± 0,28#	6,94 ± 0,56*	5,05 ± 0,39#

Примітка: * – вірогідність різниці показника порівняно з контролем (p < 0,05), # – вірогідність різниці показника порівняно з висхідними даними (p < 0,05)

фенспіриду у хворих з гіпоергічною реакцією імунної відповіді. Так, було відзначено збільшення на 56 % (p<0,05) абсолютної кількості Лф, на 86 % (p<0,05) CD3⁺-Лф та на 45 % (p<0,05) CD16⁺-Лф. Рівень субпопуляцій CD4⁺-Лф і CD8⁺-Лф достовірно збільшився відповідно на 92 % і на 97 % і в абсолютних величинах становив (0,75±0,12) 10⁹/л та (0,59±0,12) 10⁹/л. Позитивні зрушення показників системного імунітету супроводжувались послабленням запальних реакцій, що проявлялось достовірним зменшенням інтенсивності задишки, кашлю, виділення харкотиння (рис. 1), а також збільшенням на 20 % (p<0,05) величини ФЖЕЛ та на 17 % (p<0,05) ОФВ₁.

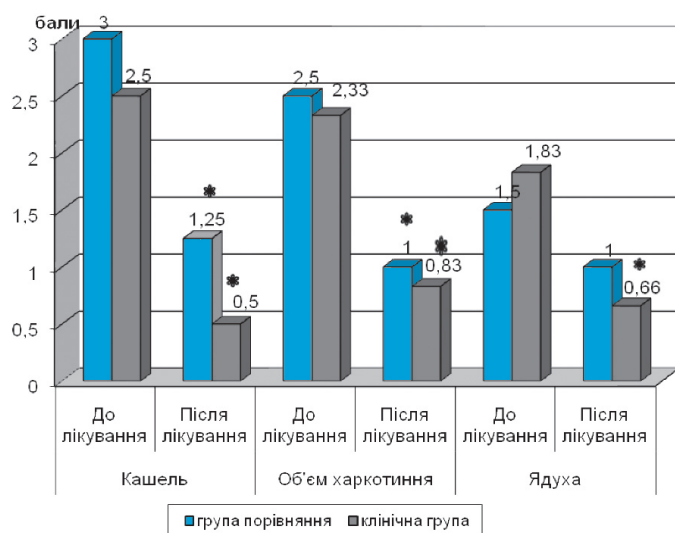


Рис. Вплив медикаментозної терапії на основні клінічні симптоми у хворих на ХОЗЛ з гіпоергічною реакцією імунної відповіді

Примітка: * – вірогідність різниці в порівнянні до лікування за критерієм Вілкоксона (p < 0,05)

Ефективність фенспіриду визначалась на підставі даних динаміки основних клінічних симптомів захворювання. Розрахунки велись в балах. Вираженість ядухи визначалась за 5 бальною шкалою "Medical Research Council" (0 – відсутня, 1 – легкого ступеня, 2 – середнього ступеня, 3 – важкого ступеня, 4 – дуже важкого ступеня). Оцінка вираженості кашлю, а також об'єму харкотиння проводилась за 4 бальною шкалою (0 – відсутній, 1 – легкого ступеня, 2 – середнього ступеня, 3 – важкого ступеня). В спеціальній таблиці вставлялись

бали та розраховувався загальний індекс суми балів, на підставі якого проводилась клінічна оцінка ефективності терапії фенспіридом (рис.).

Найбільш позитивні зрушення з боку основних клінічних симптомів встановлені у хворих основної клінічної групи. Так відзначено достовірне зменшення кашлю та вираженості ядухи. Позитивний вплив фенспіриду на динаміку основних клінічних симптомів відзначено у 85 % обстежених, у яких ефективність була на 15 % більшою ніж у групі порівняння і за досягненням повної клінічної ремісії перевищувала її значення у 2,9 рази. Низьку ефективність застосування фенспіриду отримали лише у пацієнтів з гіперергічним типом імунної відповіді.

Висновки

Порушення реологічної характеристики крові виявлено у 74 % хворих на ХОЗЛ I-II стадії у фазі загострення, із них у 32 % відзначено збільшення в 1,5 рази показників реологічної характеристики крові, що супроводжувалось дисмікроциркуляторними проявами – достовірним підвищенням внутрішньої в'язкості еритроцитів, уявної в'язкості крові при швидкостях зсуву 1с⁻¹, спроможності еритроцитів до їх патологічної агрегації. Застосування фенспіриду сприяло позитивній динаміці з боку гемореологічних показників – достовірному зменшенню гематокриту, уявної в'язкості крові, внутрішньої в'язкості еритроцитів, плинності крові та патологічної агрегації еритроцитів.

Встановлено пригнічення клітинної та гуморальної ланок імунітету, що проявлялось достовірним зменшенням рівнів CD3⁺-Лф та CD16⁺-Лф, інтенсивності РБТЛ з ФГА, а також зменшенням функціональної активності В - Лф.

Застосування фенспіриду у хворих на ХОЗЛ I-II стадії позитивно впливає на гемореологічний статус, а також на показники системного імунітету за умови гіпоергічного типу імунної відповіді.

Фенспірид забезпечує позитивний вплив на клінічний перебіг загострення ХОЗЛ, при цьому досягнення повної клінічної ремісії при його застосуванні досяглось в 2,9 рази частіше ніж у групі порівняння.

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. 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. пульмонолог. журн. – 2007. – № 1. – С. 17.
3. Пат. №22750 Україна, МПК А61К 33/16, С07D 239/553 Фенспірид, який проявляє імунотропну 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.
4. Перцева, Т. О. Медико-соціальні аспекти інвалідності при хронічному обструктивному бронхіті [Текст] / Т. О Перцева, С. С. Паніна, В. М Концур // Укр. пульмонолог. журн. – 2004. – № 4. – С. 12–15.
5. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»: Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [Текст] / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2007. – 146 с. – (нормативний документ МОЗ України).
6. Фещенко, Ю. І. Актуальні питання хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / Ю. І. Фещенко // Укр. пульмонолог. журн. – 2010. – № 1. – С. 6.
7. Фещенко, Ю. І. Фармакотерапія хворих з обостренням хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / Ю. І. Фещенко, В. К. Гаврисюк, А. Я. Дзюблик // Укр. пульмонолог. журн. – 2008. – № 2. – С. 5–8.
8. Яшина, Л. А. Результаты мультицентрового исследования шести-месячного применения фенспирида у больных ХОЗЛ [Текст] / Л. А. Яшина. // Укр. пульмонолог. журн. – 2010. – № 1. – С. 14.
9. 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.
10. Barnes, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease molecular and cellular mechanism [Text] / Barnes P. J., Shapirvo S. D., Panwels R. A. // Enr. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 672–688.
11. 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>.

СОСТОЯНИЕ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКОЙ И ИМУННОЙ СИСТЕМЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕНСПИРИДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ I И II СТАДИИ

**П. Ф. Дудка, Д. В. Добрянский, Н. Г. Бычкова,
О. И. Бодарецкая**

Резюме

В работе освещены особенности гемореологических и иммунных нарушений, их терапии фенспиридом у больных с обострением хронического обструктивного заболевания легких. Установлена эффективность фенспирида в обеспечении нормализации гемореологического статуса. Определен наиболее позитивный клинический эффект применения фенспирида у пациентов с гипоэргической реакцией иммунного ответа.

STATE OF BLOOD RHEOLOGY AND IMMUNE SYSTEM AND EFFICIENCY OF FENSPIRID IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE I AND II STAGES.

**P. F. Dudka, D. V. Dobryanskiy, N. G. Bichkova,
O. I. Bodareckay**

Summary

The peculiarities of blood rheology and immunity disturbances in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its correction using fenspiride have been studied. Fenspiride proved its efficacy in normalization of blood rheology. The most prominent effect of fenspiride was registered in patients with decreased immune response.