

Р. І. Ільницький

**ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ФЕНСПІРИД
В ЛІКУВАННІ ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Ключовою ланкою етіології і патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є довготривала патогенна дія забрудненого аерополітантами і/або тютюновим димом повітря на слизову оболонку нижніх дихальних шляхів з розвитком окислювальної агресії активними формами кисню, діоксидами азоту і сірки, іншими вільними радикалами [21]. Дія вказаних екзогенних чинників призводить до активації перекисного окислення ліпідів з наступним пошкодженням біологічних мембран [10], перш за все — епітеліоцитів слизової оболонки бронхів, вивільненням біологічно активних речовин з мастоцитів і розвитком каскаду запальних реакцій [9].

Останніми роками значна увага у розвитку і прогресуванні ХОЗЛ приділяється композиційній перебудові ліпідного бішару біологічних мембран, в складі яких переважають насичені жирні кислоти над поліненасиченими жирними кислотами, а також метаболізму ключової ненасиченої жирної кислоти — арахідонової, яка служить субстратом для синтезу прозапальних ейказанів — лейкотрієнів 4-ої серії (LT B₄, LT C₄, LT D₄, LT E₄) у ліпооксигеназному ферментному шляху та простагландинів 2-ої серії (PG I₂, Tx A₂, PG E₂, PG F₂, PG D₂) у циклооксигеназному шляху [6, 9]. Зниження резистентності цитоплазматичних мембран внаслідок процесів надмірної ліпопероксидації та надходження в цитоплазму іонів Ca²⁺ сприяють активації фосфоліпази A₂ та вивільненню в цитоплазму активованої клітини і плазму крові арахідонової кислоти з наступним її метаболізмом [9].

Стану імунологічної реактивності у хворих на ХОЗЛ приділяється увага багатьох дослідників [5, 16, 22]. Виявлено, що розвиток і прогресування ХОЗЛ супроводжується пригніченням місцевого імунного захисту бронхіального дерева проти респіраторних вірусів і бактерій [16]. Нашим попереднім дослідженням були встановлені особливості порушень клітинного і гуморального імунітету у хворих із нетяжким загостренням ХОЗЛ [5].

Серед інфекційних збудників найбільшу патогенетичну роль у загостренні захворювання відіграють *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* та *Streptococcus pneumoniae*, які викликають порушення діяльності мукоциліарного кліренсу, підвищення продукції густого слизового бронхіального секрету, локальне розщеплення імуноглобулінів, пригнічення фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів і альвеолярних макрофагів, збільшення вивільнення гістаміну та інших медіаторів запалення [2, 3].

У теперішній час актуальним є своєчасне призначення пацієнтам із загостренням ХОЗЛ таких медикаментозних засобів, які б забезпечували покращання енергетичного потенціалу слизової оболонки бронхів, зменшення інтенсивності ліпопероксидації та вивільнення проза-

пальних цитокінів і, як наслідок, — зменшення активності запального процесу. Перспективним у цьому відношенні є використання нестероїдного протизапального препарату фенспірид з особливим механізмом дії.

Фенспірид (за хімічною структурою — *діазоспіродеканон*) має протизапальні властивості, відмінні від класичних протизапальних препаратів. Він не належить до відомих груп нестероїдних протизапальних препаратів і глюкокортикостероїдів (ГКС). Фенспірид і ГКС різними механізмами пригнічують активність ферменту фосфоліпаза A₂, що зменшує вивільнення арахідонової кислоти з фосфоліпідного шару клітинних мембран. Механізм дії фенспіриду полягає у блокаді транспорту іонів кальцію (Ca²⁺) в клітину, які необхідні для активації ферменту фосфоліпаза A₂ [14]. Результатом такої дії є зменшення концентрації арахідонової кислоти всередині активованої клітини (лімфоциті, фагоциті, мастоциті) та у крові з уповільненням її каскадної трансформації та зменшенням продукції прозапальних простагландинів (PGD₂, PGF_{2α}, тромбосан A₂, тромбосан B₂) та лейкотрієнів 4-ої серії (LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄) [14]. Внаслідок цього зменшуються процеси ексудації, блокується хемотаксис, зменшується міграція клітин запалення і знижується активність запального процесу.

Фенспірид має також інші фармакологічні властивості. Він блокує H₁-гістамінові рецептори, здійснюючи антигістамінний, протинабряковий і спазмолітичний ефект щодо гладкої мускулатури бронхів, зменшує об'єм бронхіального секрету [20]. Крім того, препарат пригнічує α₁-адренорецептори бронхів, викликаючи інгібіцію фосфодіестерази, що попереджує скорочення гладкої мускулатури бронхів [12].

Встановлено також, що під дією фенспіриду спостерігається поліпшення функції мукоциліарного апарату бронхіального дерева, зниження агрегаційної здатності тромбоцитів і еритроцитів, поліпшення реологічних властивостей крові, що сприяє зменшенню легеневого судинного опору [1, 11, 19].

Метою дослідження було встановлення особливостей практичного застосування препарату фенспірид в лікуванні нетяжкого загострення ХОЗЛ.

Матеріал та методи

Об'єктом дослідження були 74 хворих на ХОЗЛ віком від 40 до 75 років, які поступили в пульмонологічне відділення КМКЛ №3 з нетяжким загостренням. Усі особи — чоловічої статі. Середній вік обстежених — (58,7 ± 1,7) років. Діагноз ХОЗЛ встановлювався на підставі клініко-рентгенологічних, лабораторних та функціональних даних згідно до наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 року. У дослідження не включалися хворі з кровохарканням, лихоманкою з підвищенням температури тіла понад 38,5° С та гнійним ендобронхітом, верифікованим ендоскопічним дослідженням.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб чоловічої статі, у яких визначались показники жирнокислотного спектру еритроцитів, а також 64 здорові особи чоловічої статі, у яких визначались показники імунологічної реактивності. Вік здорових чоловіків складав 40-65 років.

Усі пацієнти були поділені на дві клінічні групи. До першої групи увійшли 30 пацієнтів, які отримували стандартну протизапальну терапію: антибіотик (цефтріаксон у добовій дозі 2 г внутрішньом'язево), бронходилататор (амінофілін 2% 5 мл внутрішньовенно 1-2 рази на добу), муколітик (амброксол 90 мг/добу всередину). Системні та інгаляційні кортикостероїди не призначалися. Другу клінічну групу склали 44 пацієнта, яким, окрім стандартної протизапальної терапії, був призначений всередину фенспірид у добовій дозі 160 мг. Об'єм стандартної терапії у цих пацієнтів був таким самим, як у пацієнтів першої групи. У тих випадках, коли амбулаторно в період до госпіталізації пацієнти обох клінічних груп отримували β_2 -агоніст пролонгованої дії (сальметерол, формотерол) або антихолінергічний засіб пролонгованої дії (тіотропіум) — таку терапію продовжували на весь період спостереження. Для ліквідації гострих симптомів загострення дозволялося також використовувати β_2 -агоніст короткої дії сальбутамол за вимогою. Період лікування склав три тижні.

Лабораторне та інструментальне обстеження хворих проводилося у перші 5 днів після госпіталізації, а також після проведеного 3-х тижневого курсу лікування. Крім обов'язкових методів обстеження хворих на ХОЗЛ відповідно до стандартів, затверджених наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 року, воно також включало:

- екстракцію ліпідів, гідроліз, метилування вищих жирних кислот (ЖК) еритроцитів та газохроматографічний аналіз спектру ЖК ліпідів із застосуванням хроматографа серії «Цвет-500» [13];
- загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули;
- кількісну оцінку Т- та В-ланок імунітету за допомогою непрямого імунофлюоресцентного методу з використанням моноклональних антитіл виробництва ЗАТ «Сорбент» (Москва, Інститут імунології РАМН) проти антигенів лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 та кінцевим підрахунком на люмінесцентному мікроскопі 200 клітин кожного фенотипу (на 1 хворого — 1000 клітин) [8];
- вивчення функціональної активності Т-лімфоцитів за допомогою реакції бласттрансформації (РБТЛ) з ФГА (фірми Welcome Burroughs) морфологічним методом [7];
- вивчення функціональної активності В-лімфоцитів за продукцією сироваткових IgG, IgA, IgM [18];
- дослідження субпопуляції активованих Т-лімфоцитів [17];
- визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) середнього розміру в сироватці крові з використанням ПЕГ-6000 на мікроспектрофотометрі «Spectol-21» (Німеччина) при довжині хвилі 450 нм [15];
- вивчення фагоцитарної активності нейтрофілів за ступенем поглинання часток латексу із обчисленням фагоцитарного індексу (ФІ) Гамбурга та фагоцитарного числа (ФЧ) Райта [8].

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері за допомогою стандартного пакету функцій Microsoft Excel (Microsoft Corp., USA), а також програми Statistica 6.1.478 (Stat Soft, USA). Вплив медикаментозних засобів на кількісні параметри у шкалі відносин проводили з використанням t-критерію Ст'юдента у разі дотримання нормальності розподілу або Уїлкоксона (W) при ненормальному розподілі ознак. Оцінку взаємозв'язку між окремими параметричними показниками визначали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення

У всіх обстежених хворих на ХОЗЛ у порівнянні із здоровими особами спостерігалися значні висхідні (початкові) порушення жирнокислотного складу фосфоліпідів мембран еритроцитів, які були проаналізовані у нашій попередній роботі [4]. Серед цих змін найбільш характерними були вірогідне зменшення питомої ваги стеаринової (C18:0), олеїнової (C18:1) та арахідонової (C20:4) жирних кислот. Зниження питомої ваги арахідонової (C20:4) ЖК було очікуваним результатом, що свідчив про її вивільнення з біологічних мембран внаслідок активації процесу ліпідної пероксидації з наступною конверсією цієї ЖК в циклооксигеназному і ліпооксигеназному метаболічному каскаді. Жирнокислотний склад мембран еритроцитів у процесі лікування у хворих обох груп наведений у табл. 1 і 2.

Результатом змін жирнокислотного складу мембран еритроцитів у хворих на ХОЗЛ у порівнянні з аналогічними показниками у здорових осіб стали вірогідне підвищення питомої ваги суми насичених ЖК, відповідне до цього зниження питомої ваги суми ненасичених ЖК та поліненасичених ЖК, що призводить до збільшення ригідності ліпідного бішару і посилення «жорсткості» клітинної мембрани в цілому.

Проте детальний аналіз жирнокислотного спектру мембран еритроцитів у хворих другої клінічної групи показав, що у більшій частини обстежених хворих (27 пацієнтів, 61,4 % від усіх пацієнтів цієї групи) спостерігалося значно більше зниження питомої ваги арахідонової (C20:4) ЖК — до $(4,0 \pm 2,8)$ %. Тоді як в меншій частини пацієнтів (17 хворих, 38,6 % від усіх пацієнтів цієї групи) питома вага арахідонової (C20:4) ЖК була значно вищою — $(13,9 \pm 3,8)$ %. Крім того, клінічне дослідження засвідчило, що у цієї частини пацієнтів другої групи не було відчутного прискорення динаміки регресії основних клінічних симптомів загострення захворювання на тлі призначення фенспіриду.

Такі спостереження висхідного (початкового) стану пацієнтів послужили нам обґрунтуванням поділу пацієнтів другої групи на дві підгрупи. Критерієм поділу стала питома вага арахідонової (C20:4) ЖК в мембранах еритроцитів. До підгрупи А увійшли 27 пацієнтів, у яких питома вага арахідонової ЖК в мембранах еритроцитів була меншою 8 %. До підгрупи Б увійшли 17 пацієнтів, у яких питома вага арахідонової ЖК була більшою 10 %.

Аналіз хроматографічних показників у хворих першої групи показав, що після проведеного лікування жирнокислотний спектр фосфоліпідів мембран еритроцитів

Таблиця 1

Жирнокислотний склад мембран еритроцитів у хворих на ХОЗЛ першої групи в динаміці лікування

Назва жирної кислоти (ЖК)	Здорові особи n = 20 (%)	Хворі на ХОЗЛ першої групи (n = 30)	
		До лікування (%)	Після лікування (%)
C14:0, міристинова ЖК	сліди	19,7 ± 11,0*	22,8 ± 10,9
C15:0	сліди	9,0 ± 7,0*	7,7 ± 5,8
C16:0, пальмітинова ЖК	33,6 ± 0,8	30,9 ± 8,0	28,6 ± 10,3
C17:0	сліди	2,8 ± 1,5*	2,8 ± 1,6
C18:0, стеаринова ЖК	17,6 ± 0,6	8,7 ± 3,2*	9,0 ± 2,5
C18:1, олеїнова ЖК	20,5 ± 0,9	8,6 ± 2,9*	7,9 ± 3,0
C18:2, лінолева ЖК	14,5 ± 1,1	9,3 ± 4,6	10,7 ± 7,6
C20:3, дигомо-γ-ліноленова ЖК	сліди	2,5 ± 5,1*	1,2 ± 1,3
C20:4, арахідонова ЖК	13,9 ± 0,7	7,8 ± 4,8*	7,7 ± 2,7
Сума насичених жирних кислот (НЖК)	51,2 ± 1,4	71,1 ± 10,0*	72,5 ± 8,9
Сума ненасичених жирних кислот (ННЖК)	48,8 ± 1,4	28,9 ± 10,0*	27,5 ± 8,9
Сума поліненасичених жирних кислот (ПНЖК)	28,4 ± 1,0	19,5 ± 8,1*	19,6 ± 8,0

Примітка: * — різниця показника у здорових осіб у порівнянні з показником до лікування хворих на ХОЗЛ вірогідна (p < 0,05).

Таблиця 2

Жирнокислотний склад мембран еритроцитів у хворих на ХОЗЛ другої групи в динаміці лікування

Назва жирної кислоти (ЖК)	Здорові особи n = 20 (%)	Хворі на ХОЗЛ другої клінічної групи			
		підгрупа А n = 27		підгрупа Б n = 17	
		До лікування (%)	Після лікування (%)	До лікування (%)	Після лікування (%)
C14:0, міристинова ЖК	сліди	23,4 ± 17,9	10,8 ± 3,1*	13,0 ± 5,6	16,7 ± 9,3*
C15:0	сліди	1,2 ± 3,0	0,4 ± 1,3	0,8 ± 1,6	4,6 ± 6,6*
C16:0, пальмітинова ЖК	33,6 ± 0,8	38,8 ± 16,2	40,7 ± 10,2	33,5 ± 4,2	32,5 ± 6,9
C17:0	сліди	1,8 ± 1,9	1,4 ± 0,6	1,3 ± 0,8	3,0 ± 3,1*
C18:0, стеаринова ЖК	17,6 ± 0,6	11,2 ± 10,0	9,0 ± 2,7	8,8 ± 2,1	9,1 ± 2,7
C18:1, олеїнова ЖК	20,5 ± 0,9	11,9 ± 5,0	12,3 ± 3,2	13,8 ± 3,8	11,1 ± 3,8*
C18:2, лінолева ЖК	14,5 ± 1,1	8,0 ± 4,6	11,9 ± 3,9*	15,9 ± 3,8	10,9 ± 5,7*
C20:3, дигомо-γ-ліноленова ЖК	сліди	2,9 ± 4,8	0,9 ± 0,4*	1,0 ± 0,7	3,6 ± 5,9
C20:4, арахідонова ЖК	13,9 ± 0,7	4,0 ± 2,8	12,7 ± 9,6*	13,6 ± 3,8	9,8 ± 5,2*
Сума насичених жирних кислот (НЖК)	51,2 ± 1,4	73,4 ± 10,9	62,2 ± 9,4*	57,4 ± 7,1	65,9 ± 9,0*
Сума ненасичених жирних кислот (ННЖК)	48,8 ± 1,4	26,6 ± 10,9	37,8 ± 9,4*	42,6 ± 7,1	34,1 ± 9,0*
Сума поліненасичених жирних кислот (ПНЖК)	28,4 ± 1,0	14,7 ± 7,9	25,5 ± 9,5*	28,9 ± 5,4	22,9 ± 6,8*

Примітка: * — різниця показника після лікування у порівнянні з показником до лікування вірогідна (p < 0,05).

суттєво не змінився, зберігаючи вищеописані патологічні зміни.

У пацієнтів підгрупи А другої клінічної групи в динаміці лікування спостерігалися найбільш суттєві зміни у жирнокислотному спектрі фосфоліпідів мембран еритроцитів. Так, питома вага насиченої міристинової (C14:0) ЖК суттєво зменшилася — з (23,4 ± 17,9) % до (10,8 ± 3,1) %, а питома вага двох ненасичених жирних кислот збільшилася — лінолевої (C18:2) ЖК з (8,0 ± 4,6) % до (11,9 ± 3,9) %, арахідонової (C20:4) ЖК з (4,0 ± 2,8) % до (12,7 ± 9,6) %. У пацієнтів цієї підгрупи після проведеного лікування покращилося співвідношення між насиченими, ненасиченими і поліненасиченими жирними кислотами в мембранах еритроцитів у бік зменшення питомої ваги насичених жирних кислот, наближаючись до співвідношення аналогічних показників у здорових осіб.

У пацієнтів підгрупи Б другої клінічної групи в динаміці лікування спостерігалися зміни у жирнокислотному

спектрі мембран еритроцитів іншої спрямованості, ніж у пацієнтів підгрупи А. Так, питома вага насиченої міристинової (C14:0) ЖК вірогідно збільшилася — з (13,0 ± 5,6) % до (16,7 ± 9,3) %, а питома вага трьох ненасичених жирних кислот зменшилася — олеїнової (C18:1) ЖК з (13,8 ± 3,8) % до (11,1 ± 3,8) %, лінолевої (C18:2) ЖК з (15,9 ± 3,8) % до (10,9 ± 5,7) %, арахідонової (C20:4) ЖК з (13,6 ± 3,8) % до (9,8 ± 5,2) %. Вказані зміни призвели до погіршення співвідношення між насиченими, ненасиченими і поліненасиченими жирними кислотами в мембранах еритроцитів у бік збільшення питомої ваги насичених жирних кислот, віддаляючись від співвідношення аналогічних показників у здорових осіб.

Отримані при хроматографічному дослідженні результати у пацієнтів на ХОЗЛ другої групи свідчать, на наш погляд, про наступне. Динаміка змін жирнокислотного спектру мембран еритроцитів у пацієнтів підгрупи А, очевидно, у значній мірі обумовлена фармакологіч-

Таблиця 3

Кількісна характеристика Т-клітинної та гуморальної ланок імунітету, фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих на ХОЗЛ першої групи

Показники імунітету	Контрольна група (n = 64)	Хворі на ХОЗЛ першої групи (n = 30)	
		До лікування	Після лікування
Кількість лімфоцитів ($10^9/\text{л}$)	$2,41 \pm 0,23$	$1,99 \pm 0,75^*$	$1,98 \pm 0,76$
CD3 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	$1,59 \pm 0,17$	$1,03 \pm 0,49^*$	$0,84 \pm 0,42$
CD4 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	$0,86 \pm 0,04$	$0,59 \pm 0,34^*$	$0,48 \pm 0,24$
CD8 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	$0,52 \pm 0,03$	$0,43 \pm 0,31$	$0,36 \pm 0,22$
Тх/Тс	$1,81 \pm 0,19$	$2,05 \pm 1,41$	$1,51 \pm 0,85$
Такт. ($10^9/\text{л}$)	$0,59 \pm 0,06$	$0,77 \pm 0,37^*$	$0,57 \pm 0,30^{**}$
CD16 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	$0,46 \pm 0,05$	$0,29 \pm 0,12^*$	$0,31 \pm 0,12$
РБТЛ ($10^9/\text{л}$)	$1,68 \pm 0,18$	$1,49 \pm 0,63$	$1,31 \pm 0,55$
Спонтанна РБТЛ ($10^9/\text{л}$)	$0,04 \pm 0,003$	$0,076 \pm 0,033^*$	$0,055 \pm 0,024^{**}$
CD22 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	$0,39 \pm 0,04$	$0,78 \pm 0,38^*$	$0,66 \pm 0,38$
IgG (г/л)	$13,8 \pm 1,45$	$8,18 \pm 0,95^*$	$7,97 \pm 0,74$
IgA (г/л)	$2,02 \pm 0,24$	$1,30 \pm 0,29^*$	$1,26 \pm 0,22$
IgM (г/л)	$0,76 \pm 0,02$	$0,83 \pm 0,10$	$0,83 \pm 0,11$
ЦІК (одиниць екстинції)	$51,7 \pm 3,17$	$62,60 \pm 4,74^*$	$62,47 \pm 4,75$
ФІ (%)	$69,8 \pm 7,2$	$51,68 \pm 15,32^*$	$50,32 \pm 18,30$
ФЧ	$6,5 \pm 0,6$	$7,01 \pm 3,19$	$6,70 \pm 3,50$

Примітка: * — різниця між показниками осіб контрольної групи і хворих першої групи до лікування достовірна ($p < 0,05$);

** — різниця між показниками у хворих першої групи до і після лікування достовірна ($p < 0,05$).

ною дією фенспіриду на фосфоліпазу A_2 , що сприяла гальмуванню вивільнення арахідонової ($C_{20:4}$) ЖК з фосфоліпідів біологічних мембран ефекторних клітин, під впливом чого питома вага цієї кислоти у вказаних мембранах збільшилася до рівня, властивому здоровим особам. У хворих на ХОЗЛ підгрупи Б висхідний (початковий) рівень вмісту арахідонової ($C_{20:4}$) ЖК був високим — ($13,6 \pm 3,8$) %. Такий вміст цієї кислоти в мембранах еритроцитів був на рівні, що спостерігався у здорових осіб, і свідчив, що процеси запалення реалізовувались

шляхами без залучення арахідонової кислоти як субстрату для синтезу медіаторів запалення.

Отримані результати імунологічного дослідження хворих на ХОЗЛ відображені у таблицях 3, 4, 5.

Аналіз висхідних (початкових) результатів імунологічного дослідження показав, що в усіх хворих спостерігалися значні порушення імунної функції у клітинній та гуморальній ланках.

Спільними рисами імунологічних розладів у пацієнтів на ХОЗЛ були порушення у гуморальній ланці імуніте-

Таблиця 4

Кількісна характеристика Т-клітинної та гуморальної ланок імунітету, фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих на ХОЗЛ підгрупи А другої групи

Показники імунітету	Контрольна група (n = 64)	Хворі на ХОЗЛ другої групи Підгрупа А (n = 27)	
		До лікування	Після лікування
Кількість лімфоцитів ($10^9/\text{л}$)	$2,41 \pm 0,23$	$1,95 \pm 0,65^*$	$2,28 \pm 0,84^{**}$
CD3 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	$1,59 \pm 0,17$	$1,08 \pm 0,39^*$	$1,07 \pm 0,37$
CD4 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	$0,86 \pm 0,04$	$0,63 \pm 0,21^*$	$0,78 \pm 0,36^{**}$
CD8 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	$0,52 \pm 0,03$	$0,45 \pm 0,24$	$0,44 \pm 0,24$
Тх/Тс	$1,81 \pm 0,19$	$1,84 \pm 1,21$	$2,18 \pm 1,18$
Такт. ($10^9/\text{л}$)	$0,59 \pm 0,06$	$0,72 \pm 0,53$	$0,72 \pm 0,22$
CD16 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	$0,46 \pm 0,05$	$0,25 \pm 0,09^*$	$0,33 \pm 0,13^{**}$
РБТЛ ($10^9/\text{л}$)	$1,68 \pm 0,18$	$1,45 \pm 0,45$	$1,56 \pm 0,47$
Спонтанна РБТЛ ($10^9/\text{л}$)	$0,04 \pm 0,003$	$0,053 \pm 0,021$	$0,056 \pm 0,022$
CD22 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	$0,39 \pm 0,04$	$0,53 \pm 0,35$	$0,58 \pm 0,25$
IgG (г/л)	$13,8 \pm 1,45$	$9,50 \pm 2,81^*$	$8,33 \pm 1,69^{**}$
IgA (г/л)	$2,02 \pm 0,24$	$1,56 \pm 0,68$	$1,50 \pm 0,59$
IgM (г/л)	$0,76 \pm 0,02$	$0,84 \pm 0,11$	$0,94 \pm 0,24$
ЦІК (одиниць екстинції)	$51,7 \pm 3,17$	$60,59 \pm 5,32^*$	$61,41 \pm 5,11$
ФІ (%)	$69,8 \pm 7,2$	$65,19 \pm 11,56$	$65,07 \pm 10,37$
ФЧ	$6,5 \pm 0,6$	$6,04 \pm 2,80$	$6,24 \pm 1,82$

Примітка: * — різниця між показниками осіб контрольної групи і хворих підгрупи А до лікування достовірна ($p < 0,05$);

** — різниця між показниками у хворих підгрупи А до і після лікування достовірна ($p < 0,05$).

Таблиця 5

Кількісна характеристика Т-клітинної та гуморальної ланок імунітету, фагоцитарної активності нейтрофілів у хворих на ХОЗЛ підгрупи Б другої групи

Показники імунітету	Контрольна група (n = 64)	Хворі на ХОЗЛ другої групи Підгрупа Б (n = 17)	
		До лікування	Після лікування
Кількість лімфоцитів ($10^9/\text{л}$)	$2,41 \pm 0,23$	$1,86 \pm 0,31^*$	$2,05 \pm 0,63$
CD3 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	$1,59 \pm 0,17$	$1,09 \pm 0,33^*$	$1,05 \pm 0,50$
CD4 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	$0,86 \pm 0,04$	$0,71 \pm 0,25$	$0,68 \pm 0,32$
CD8 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	$0,52 \pm 0,03$	$0,40 \pm 0,16^*$	$0,40 \pm 0,26$
Тх/Тс	$1,81 \pm 0,19$	$1,94 \pm 0,97$	$2,07 \pm 1,10$
Такт. ($10^9/\text{л}$)	$0,59 \pm 0,06$	$0,79 \pm 0,27$	$0,75 \pm 0,38$
CD16 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	$0,46 \pm 0,05$	$0,26 \pm 0,05$	$0,28 \pm 0,09$
РБТЛ ($10^9/\text{л}$)	$1,68 \pm 0,18$	$1,43 \pm 0,34$	$1,47 \pm 0,56$
Спонтанна РБТЛ ($10^9/\text{л}$)	$0,04 \pm 0,003$	$0,047 \pm 0,013$	$0,053 \pm 0,026$
CD22 ⁺ ($10^9/\text{л}$)	$0,39 \pm 0,04$	$0,74 \pm 0,20$	$0,68 \pm 0,35$
IgG (г/л)	$13,8 \pm 1,45$	$8,66 \pm 1,22^*$	$8,20 \pm 0,99$
IgA (г/л)	$2,02 \pm 0,24$	$1,32 \pm 0,34^*$	$1,52 \pm 0,43$
IgM (г/л)	$0,76 \pm 0,02$	$0,88 \pm 0,17$	$0,85 \pm 0,17$
ЦІК (одиниць екстинції)	$51,7 \pm 3,17$	$59,5 \pm 4,37$	$61,7 \pm 4,87$
ФІ (%)	$69,8 \pm 7,2$	$66,11 \pm 11,75$	$64,5 \pm 12,70$
ФЧ	$6,5 \pm 0,6$	$4,99 \pm 3,37$	$6,31 \pm 3,32$

Примітка: * — різниця між показниками осіб контрольної групи і хворих першої групи до лікування достовірна ($p < 0,05$).

ту — зниження рівня IgG та IgA поряд із збільшенням кількості В-лімфоцитів (субпопуляції CD22⁺-лімфоцитів), підвищення концентрації ЦІК середнього розміру у сироватці крові. Аналогічні результати були отримані нами у попередньому дослідженні [5] і співпадають з літературними даними [22].

Спільними ознаками розладів клітинного імунітету для пацієнтів обох клінічних груп було виявлене вірогідне зниження загальної кількості лімфоцитів та субпопуляцій CD3⁺, CD4⁺ лімфоцитів. Проведений детальний аналіз висхідних показників Т-клітинного імунітету у хворих на ХОЗЛ засвідчив неоднорідність і різновекторність виявлених порушень, які були проаналізовані нами у попередньому дослідженні [5]. Найчастіше у пацієнтів на ХОЗЛ спостерігалися три типи порушень Т-клітинного імунітету: тотальний Т-клітинний імунодефіцит, переважно Т-хелперний імунодефіцит та переважно Т-супресорний імунодефіцит.

Аналіз динаміки імунологічних показників у пацієнтів на ХОЗЛ в процесі лікування показав наступне.

У хворих на ХОЗЛ першої групи спостерігалася тенденція до поглиблення Т-клітинного імунодефіциту у процесі стандартного лікування. Така тенденція проявилася зменшенням кількісної характеристики субпопуляцій CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺-лімфоцитів, а також вірогідним зменшенням показників функціональної активності лімфоцитів — кількості Т-активованих лімфоцитів та спонтанної РБТЛ.

У хворих на ХОЗЛ другої групи виявилися суттєві відмінності динаміки імунологічних показників у підгрупах А і Б. Так, у хворих підгрупи А спостерігався чіткий позитивний вплив на клітинну ланку імунітету, що проявилася вірогідним збільшенням кількісної характеристики субпопуляцій CD3⁺, CD4⁺, CD16⁺-лімфоцитів. У хворих підгрупи Б суттєвих змін у динаміці імунологічних показників в процесі лікування не спостерігалася.

Аналіз динаміки регресії основних клінічних симптомів загострення захворювання показав, що найшвидше така регресія симптомів спостерігалася у пацієнтів підгрупи А другої клінічної групи, ніж у пацієнтів підгрупи Б та пацієнтів першої клінічної групи.

Аналіз кореляційних взаємозв'язків між хроматографічними показниками жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран еритроцитів та імунологічними показниками крові у пацієнтів на ХОЗЛ показав наступне. Виявлено вірогідні але слабкі прямі кореляційні взаємозв'язки між питомою вагою міристинової (C14:0) ЖК в фосфоліпідах мембран еритроцитів та кількісною характеристикою субпопуляцій CD3⁺ ($r=0,46$) та CD8⁺ ($r=0,60$) лімфоцитів, між питомою вагою арахідонової (C20:4) ЖК в фосфоліпідах мембран еритроцитів та кількісною характеристикою субпопуляції CD22⁺ лімфоцитів ($r=0,40$), між питомою вагою суми насичених жирних кислот в фосфоліпідах мембран еритроцитів та кількісною характеристикою CD8⁺ лімфоцитів ($r=0,42$), а також слабкий зворотний кореляційний взаємозв'язок між питомою вагою суми ненасичених жирних кислот в фосфоліпідах мембран еритроцитів та кількісною характеристикою CD8⁺ лімфоцитів ($r=-0,42$). Існування таких взаємозв'язків, на нашу думку, можна пояснити запальним процесом у трахеобронхіальному дереві, наявність якого обумовлює композиційну перебудову жирнокислотного спектру фосфоліпідів біологічних мембран разом з відповідною імунологічною відповіддю організму на інфекційний чинник запалення.

Висновки

1. У разі загострення ХОЗЛ у хворих відмічаються значні порушення жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран еритроцитів та розлади імунологічної реактивності, що обумовлює необхідність їх медикаментозної корекції.

2. Включення препарату фенспірид у комплексну схему лікування хворих із нетяжким загостренням ХОЗЛ у більшості випадків підвищує його ефективність, що супроводжується не тільки швидкою регресією клінічних симптомів, але і покращанням жирнокислотного спектру фосфоліпідів біологічних мембран та позитивною імунокоригуючою дією переважно на Т-хелперну ланку клітинного імунітету.

3. Для підвищення ефективності медикаментозної дії препарату фенспірид у дозовій дозі 160 мг всередину слід використовувати такий хроматографічний критерій його призначення як низький (менше 8%) вміст арахідонової жирної кислоти у фосфоліпідах мембран еритроцитів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гаврисюк, В. К. Лечение больных с хроническим легочным сердцем [Текст] / В. К. Гаврисюк // Укр. пульмонол. журн. — 2004. — № 1 (43). — С. 5–8.
2. Дворецкий, Л. И. Инфекция и хроническая обструктивная болезнь легких [Текст] / Л. И. Дворецкий // Consilium Medicum. — 2001. — № 3 (12). — С. 587–595.
3. Дзюблик, А. Я. Обострение ХОЗЛ: современное состояние проблемы [Текст] / А. Я. Дзюблик, Т. А. Перцева / Особливості перебігу, діагностики і лікування ХОЗЛ у пацієнтів з супутньою патологією: Матеріали науково-практичної конференції // Укр. пульмонол. журн. — 2009. — № 2. — С. 10.
4. Ільницький, Р. І. Жирнокислотний спектр біологічних мембран та реологічні властивості крові у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Р. І. Ільницький // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. — 2008. — № 1. — С. 146–150.
5. Ільницький, Р. І. Особливості імунологічної реактивності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Р. І. Ільницький // Укр. пульмонол. журн. — 2007. — № 2 (56). — С. 21–25.
6. Клініко-патогенетичні аспекти жирнокислотного метаболізму та імунологічної реактивності при хронічному обструктивному бронхіті та бронхіальній астмі [Текст] / П. Ф. Дудка, І. І. Сахарчук, Н. Г. Бичкова та ін. // Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 3 (41). — С. 44–48.
7. Копелян, І. І. Разработка микромодификации культивирования клеток крови [Текст] / И. И. Копелян, М. П. Григорьева // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 1972. — № 9. — С. 119–122.
8. Передерий, В. Г. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунологических нарушений. [Текст] / В. Г. Передерий, А. М. Земсков, Н. Г. Бычкова // К.: Здоров'я, 1995. — 211 с.
9. Соколова, Л. І. Порушення жирнокислотного метаболізму у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі гепатобілярної патології [Текст] / Л. І. Соколова // Укр. пульмонол. журн. — 2006. — № 2 (52). — С. 24–26.
10. Соодаева, С. К. Оксидантные и антиоксидантные системы при хронических обструктивных заболеваниях легких [Текст] / С. К. Соодаева // Хронические обструктивные болезни легких. — Москва: БИНОМ; Санкт-Петербург: Невский диалект, 1998. — С. 92–111.
11. Сучасні аспекти впливу фенспіриду на жирнокислотний метаболізм, імунологічну реактивність та гемореологічний статус при хронічному обструктивному захворюванні легень [Текст] / П. Ф. Дудка, Р. І. Ільницький, Л. І. Соколова та ін. // Лікарська справа. — 2005. — № 7. — С. 60–64.
12. Ефективність фенспірида (эреспала) в базисной терапии хронического обструктивного бронхита [Текст] / Л. А. Яшина, Ю. И. Фещенко, М. А. Полянская и др. // Укр. пульмонол. журн. — 2003. — № 3. — С. 30–37.
13. Яременко, О. Б. Оцінка жирнокислотного складу ліпідів крові у хворих на ревматоїдний артрит [Текст] / О. Б. Яременко, О. Ю. Камиш, Т. С. Брюзгина // Медична хімія. — 2005. — № 2. — С. 86–88.
14. Evrard, Y. Fenspiride and inflammation in experimental pharmacology [Text] / Y. Evrard, G. Kato, M. C. Bodinier // Eur. Resp. Rev. — 1991. — 1 (Rev. 2). — P. 93–100.
15. Haškova, V. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glycol precipitation [Text] / V. Haškova, J. Kastik, L. Riha // Z. Immunol. Forsch. — 1977. — Bd. 154, № 4. — S. 399–486.
16. Herper-Owen, R. Virus and chlamidia isolation in COPD exacerbation [Text] / R. Herper-Owen // Eur. Resp. J. — Vol. 14, Suppl. 30, Oct. 1999. Abstracts. ERS. Annal. Congress. Madrid, Spain. October, 9–13, 1999. — P. 392.
17. Horowitz, S. The active rosette test in immunodeficiency diseases [Text] / S. Horowitz, T. Groshong, R. Albrecht // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1975. — Vol. 4, № 3. — P. 405–414.
18. Mancini, G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusions [Text] / G. Mancini, A. O. Carbonare, J. H. Heremans // Immunochemistry. — 1965. — Vol. 2, №3. — P. 235–254.
19. Oliveri, D. Etude de Faction du fenspiride (pneumorel 80 mg) sur la clairance mucociliaire chez le bronchitique chronique [Text] / D. Oliveri, M. Del. Donno // J. Intern. Med. — 1987. — Vol. 96. — P. 395–398.
20. Quartulli, F. Fenspiride inhibits histamine induced responses in a lung epithelial cell line [Text] / F. Quartulli, E. Pinelli, A. BroueChabbert // Eur. Journ. Pharmacol. — 1998. — Vol. 348, № 2–3. — P. 297–304.
21. Sherrill, D. L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. L. Sherrill, M. D. Lebowitz, B. Burrows // Clin. Chest. Med. — 1990. — Vol. 11. — P. 375–388.
22. Webb, D. Selective immunoglobulin A deficiency and chronic obstructive lung disease [Text] / D. Webb, J. J. Condemt // Ann. Intern. Med. — 1974. — Vol. 80. — P. 618–621.

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНСПИРИДА В ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Р. И. Ильницький

Резюме

Приведены результаты исследования жирнокислотного спектра фосфолипидов мембран эритроцитов хроматографическим методом и иммунологической реактивности у 74 пациентов с нетяжелым обострением хронического обструктивного заболевания легких. 30 пациентам проводилось стандартное противовоспалительное лечение, а у 44 пациентов в схему лечения был добавлен фенспирид в суточной дозе 160 мг внутрь в течение трех недель. Установлено, что включение фенспірида в комплексную схему лечения в большинстве случаев повышает его эффективность, что сопровождается улучшением жирнокислотного спектра фосфолипидов мембран эритроцитов и положительным иммунокорректирующим действием преимущественно на Т-хелперное звено клеточного иммунитета. Для повышения эффективности применения фенспірида предложен хроматографический критерий его назначения — низкое (менее 8 %) содержание арахидоновой жирной кислоты в фосфолипидах мембран эритроцитов.

PRACTICAL ASPECTS OF FENSPIRIDE ADMINISTRATION IN TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATION

R. I. Illytskyi

Summary

The fatty acids spectrum of erythrocyte phospholipid membranes was studied in 74 patients with non-severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Standard anti-inflammatory treatment was administered to 30 patients; 44 patients additionally received fenspiride 160 mg daily for 3 weeks.

It was proved that administration of fenspiride in most cases improved the effectiveness of the complex treatment. This happened due to normalization of fatty acid spectrum of erythrocyte membranes and positive immunomodulatory effect on T-helper link of cellular immunity mainly. A low content of arachidonic acid (less than 8%) in erythrocyte membranes was offered as a chromatographic indication for fenspiride use.