

УДК 616.233-007.271-036.12

ГЕМОРЕОЛОГІЧНІ Й ІМУННІ ПОРУШЕННЯ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ КОРЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Дудка П.Ф., Добрянський Д.В., Ільницький Р.І.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Стаття присвячена оцінці ефективності комплексної терапії з застосуванням фенспіриду та антигомотоксичних препаратів (АГТП) у хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) I–II стадії на підставі дослідження особливостей стану гемореологічного та імунного статусу. У роботі представлено патогенетичне обґрунтування та оцінка ефективності диференційованого застосування фенспіриду й АГТП у комплексному лікуванні хворих із загостренням ХОЗЛ I–II стадії залежно від типу імунних порушень.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, імунний статус, реологія крові, фенспірид, антигомотоксична терапія.

Актуальність теми. На сьогодні у світі нараховується близько 600 млн хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), з них щорічно вмирає понад 3 млн [3, 6].

За умови хронізації запальної реакції відбувається посилення тканинної гіпоксії і вільнорадикальних процесів, а також активація перекисного окислення ліпідів, що супроводжується дестабілізацією системи гемостазу [1, 5]. У свою чергу, дисмікроциркуляція і зміни кисневого гомеостазу супроводжуються посиленням деструктивних змін з порушенням структурної організації, функціональної активності та резистентності клітин легень, у тому числі імунокомпетентних [2].

У цьому зв'язку в патогенетичній терапії ХОЗЛ є доцільним застосування препаратів, які зменшують гемореологічні та імунні порушення. У якості таких медикаментозних засобів можливе використання фенспіриду та антигомотоксичних препаратів (АГТП) [2, 4].

Мета дослідження. Підвищення ефективності лікування хворих на ХОЗЛ I–II стадії у фазі загострення шляхом застосування фенспіриду та антигомотоксичних препаратів на основі дослідження їх впливу на гемореологічний статус і стан системного імунітету.

Об'єкт і методи дослідження. Для вирішення поставлених задач у динаміці обстежено 99 хворих на ХОЗЛ I–II стадії у фазі загострення чоловічої статі віком від 38 до 65 років, середній вік склав $(56,7 \pm 7,1)$ року. Середня тривалість захворювання становила $(8,4 \pm 1,5)$ року.

Згідно зі стандартами, затвердженими наказом МОЗ України за № 128 від 19.03.2007, проводився відбір хворих і визначався ступінь важкості захворювання. Пацієнти на ХОЗЛ були розподілені за стадіями: I ст. – 15 хворих (15,2 %) і II ст. – 84 хворих (84,8 %). У дослідженні не приймали участь хворі за наявності будь-яких важких супутніх захворювань, які могли б вплинути на результати дослідження.

Усі хворі були рандомізовані за допомогою методу випадкових чисел на групу порівняння і 3 клінічні групи. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб. Тривалість дослідження в усіх клінічних групах становила 3 тижні.

У групу порівняння увійшли 20 пацієнтів (середній вік яких склав $(56,4 \pm 2,5)$ років, ОФВ1 становив $(67,8 \pm 3,9)$ %, приріст ОФВ1 склав $(7,2 \pm 2,1)$ %), яким проводилась терапія згідно стандартів.

Залежно від призначеного лікування було сформовано 3 основні клінічні групи, які не розрізнялись за основними характеристиками:

I група – 26 пацієнтів, яким на тлі стандартної терапії призначався як протизапальний засіб фенспірид у добовій дозі 160 мг (двічі по 80 мг).

II група – 25 обстежених, яким на тлі стандартної терапії призначали лімфоміозот у поєднанні з мукозою композитум.

III група – 28 хворих, яким на тлі стандартної терапії без застосування протизапальних та секретолітичних засобів призначали комбінацію препаратів: лімфоміозот, ехінацея композитум С, траумель С та бронхаліс хеель.

АГТП мукоза композитум та ехінацея композитум С призначались по 2,2 мл внутрішньом'язово за схемою: перший тиждень – через день, другий тиждень – через два дні, третій тиждень – через три дні. Добова доза лімфоміозоту складала 30 крапель (по 10 тричі на добу), траумелью С та бронхалісу хеель – 3 таблетки (по 1 тричі на добу сублінгвально).

Методи дослідження. Загальноклінічні, спірографія, віскозиметрія, імунологічні.

В'язкість та інші реологічні показники крові визначались на ротаційному віскозиметрі з вільноплаваючим циліндром системи В. Н. Захарченка (1971). Графоаналітичним методом розраховували величину уявної в'язкості крові (η_a) 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_0) в мПа та коефіцієнт агрегації еритроцитів (КАер.) в мПа·10⁻⁵. Величину венозного гематокриту (Ht) визначали на мікроцентрифузі в %.

Цитоімунофлуоресцентний аналіз використали для визначення популяцій та субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові досліджуваних осіб, а саме – CD3+ лімфоцити (Т-клітини); CD4+ лімфоцити (Т-хелпери); CD8+ лімфоцити (Т-цитотоксичні лімфоцити/супресори); CD16+ лімфоцити (натуральні кілери), CD22+ лімфоцити (В-клітини), CD25+ лімфоцити (активовані, які експресують а-ланцюг ІІ-2), CD95+ лімфоцити (активовані, які експресують FAS-R). Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали у реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном фітогемагглютиніном (ФГА). Визначали фагоцитарну активність нейтрофілів та концентрацію середньомолекулярної (11-19S) фракції циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Сироваткові імуноглобуліни (Ig) G, А та М визначили за методом Mansini e.a. (1965).

Статистичний аналіз проводили стандартними методами оцінки варіаційних рядів. Достовірність відмінностей між вибірками проводили з використанням t-критерію Ст'юдента (Лапач С. Н. та спі-

вавт., 2001). Одержані дані оброблялися на персональному комп'ютері з використанням програм Microsoft Excel (Microsoft Corp., USA) та Statistica 6.1.478 (Stat Soft, USA). Вірогідними вважали зміни при ступені вірогідності $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Порухення з боку показників реології крові виявлено в 73,7 % хворих на ХОЗЛ I–II стадії у фазі загострення, із них у 32,3 % спостерігалось їх зростання в 1,5 рази в порівнянні з контрольною групою.

У хворих на ХОЗЛ встановлено достовірне збільшення кількості ІЛ-4 та ФНП- α . Так, у пацієнтів II групи їх рівень становив відповідно $(218,2 \pm 17,8)$ пкг/мл та $(64,5 \pm 4,3)$ пкг/мл, що в 4,4 і 1,3 рази перевищував значення в групі контролю.

У III групі рівні ІЛ-4 та ФНП- α достовірно збільшилися у 6,3 та 1,7 рази. На тлі активації системної запальної реакції, про що свідчить гіперцитокінемія, спостерігалось порушення у кількісному складі імунотоксичних клітин та їх функціональної активності (табл. 1).

Таблиця 1
Середні величини показників системного імунітету ($M \pm m$)

Показник	Група контролю (n=30)	Хворі на ХОЗЛ (n=99)
Кількість Лф, 10^9 /л	$2,4 \pm 0,23$	$2,1 \pm 0,08$
CD3 ⁺ Лф, 10^9 /л	$1,6 \pm 0,07$	$1,3 \pm 0,06^*$
CD4 ⁺ Лф, 10^9 /л	$0,86 \pm 0,04$	$0,8 \pm 0,04$
CD8 ⁺ Лф, 10^9 /л	$0,52 \pm 0,03$	$0,49 \pm 0,03$
CD4 ⁺ Лф / CD8 ⁺ Лф	$1,7 \pm 0,19$	$1,6 \pm 0,11$
CD16 ⁺ Лф, 10^9 /л	$0,46 \pm 0,05$	$0,3 \pm 0,012^*$
CD25 ⁺ Лф, 10^9 /л	$0,59 \pm 0,06$	$0,7 \pm 0,05$
РБТЛ з ФГА, 10^9 /л	$1,7 \pm 0,18$	$1,3 \pm 0,07^*$
Фагоцитарний індекс (ФІ), %	$69,8 \pm 7,2$	$60,5 \pm 1,1$
CD22 ⁺ Лф, 10^9 /л	$0,39 \pm 0,04$	$0,7 \pm 0,04^*$
Ig G, г/л	$13,8 \pm 1,5$	$8,4 \pm 0,18^*$
Ig A, г/л		
$2,0 \pm 0,24$	$1,4 \pm 0,05^*$	
Ig M, г/л	$0,76 \pm 0,02$	$0,83 \pm 0,016$
ЦІК, ум. од.	$51,7 \pm 3,2$	$60,7 \pm 0,45^*$

Примітка. * – статистично значима ($p < 0,05$) відмінність між групами контролю та хворих.

Як свідчить проведений аналіз вихідних даних імунного статусу у хворих з загостренням ХОЗЛ найбільш суттєвими є зміни з боку клітинної ланки імунітету: зменшення загальної кількості лімфоцитів на 11,6%, популяції CD3⁺ лімфоцитів на 20,1% (з $1,59 \pm 0,07$ до $1,27 \pm 0,06$ 10^9 /л; $p < 0,05$) та натуральних кіллерів на 34,8% (з $0,46 \pm 0,05$ до $0,30 \pm 0,012$; $p < 0,05$). Також було встановлено різноспрямовані порушення з боку імунорегуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, що імовірно було пов'язано з індивідуальними особливостями реактивності імунної відповіді.

Аналізуючи отримані дані (табл. 1), можна стверджувати, що зниження функціональної активності Т-лімфоцитів в РБТЛ на 24,4% ($p < 0,05$) та фагоцитарної активності нейтрофілів, що ми спостерігали у хворих під час загострення ХОЗЛ, очевидно є наслідком пригнічення їх функції, що враховуючи зменшення кількості Т-лімфоцитів, значно порушує захисні можливості організму.

На тлі пригнічення клітинної ланки імунітету спостерігали збільшення кількості В-лімфоцитів в

1,82 рази ($p < 0,05$), що супроводжувалось зниженням їх функціональної спроможності, яка проявлялась гіпоімунглобулінемією: зниження на 31,7% Ig A ($p < 0,05$) та на 39,0% Ig G ($p < 0,05$).

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

Найбільш позитивні зрушення показників гемореологічного статусу спостерігались після застосування фенспіриду: зниження коефіцієнта агрегації еритроцитів на 37,4 %, а також внутрішньої в'язкості еритроцитів за швидкості зсуву $1c^{-1}$ та $5c^{-1}$ на 22,8 % і 23,9 %. Відповідно менш ефективними виявилися антигомотоксичні препарати. Так, лімфоміозот у поєднанні з мукозою композитум знижують уявну в'язкість крові на 16,7 % та внутрішню в'язкість еритроцитів за швидкості зсуву $1c^{-1}$ на 12,9 %. Комбіноване застосування лімфоміозоту, траумелю С, ехінацеї композитум С і бронхалісу хеель зменшують межу плинності крові на 33,7 % та внутрішню в'язкість еритроцитів за швидкості зсуву $1c^{-1}$ на 14,0 %.

У разі гіпоергічного типу імунної відповіді найефективнішим є застосування фенспіриду, що супроводжується позитивними змінами з боку показників імунного статусу та функції зовнішнього дихання (збільшенням ОФВ₁ на 17,1 % та ФЖЄЛ на 19,5 %, $p < 0,05$). У разі гіперергічного типу найоптимальнішим є призначення лімфоміозоту та мукози композитум (збільшення ОФВ₁ на 18 % та ФЖЄЛ на 17 %, $p < 0,05$), за наявності окремих імунних порушень – комбінована терапія лімфоміозотом, траумелем С, ехінацеєю композитум С та бронхалісом хеель (збільшення ОФВ₁ на 15,5 % та ФЖЄЛ на 16,2 %, $p < 0,05$).

Застосування фенспіриду у хворих на ХОЗЛ I–II стадії у фазі загострення збільшує кількість хворих з ремісією і значним клінічним покращенням після лікування на 14,6 %. Терапія антигомотоксичними препаратами – лімфоміозотом та мукозою композитум, а також комбінацією лімфоміозот, траумелю С, ехінацеї композитум С та бронхалісу хеель – була більш ефективною, ніж у групі порівняння на 14,0 % та 12,1 % відповідно, що зумовлено їх позитивним впливом на імунний статус та гальмуванням запальних реакцій.

Висновки:

1. Порушення реологічної характеристики крові відзначено у 73,7 % хворих на ХОЗЛ I–II стадії у фазі загострення, що проявляється підвищенням внутрішньої в'язкості еритроцитів та уявної в'язкості крові за швидкості зсуву $1c^{-1}$ відповідно на 13,4 % і 19,2 % ($p < 0,001$), збільшенням здатності еритроцитів до патологічної агрегації в 1,3 рази та межі плинності крові в 1,6 рази ($p < 0,05$), що відображує активність запального процесу і супроводжується мікроциркуляторними порушеннями.

2. Виявлено підвищення у крові рівнів цитокінів – прозапального (ФНП- α) у 1,5 рази та протизапального (ІЛ-4) у 5,3 рази – є свідченням активності запального процесу у хворих на ХОЗЛ.

3. У хворих на ХОЗЛ встановлені різноманітні імунні порушення, що на наш погляд потребує відповідної медикаментозної корекції.

Список літератури:

1. Гаврисюк, В. К. Коррекция реологических свойств крови в комплексном лечении больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем [Текст] / В. К. Гаврисюк, Н. И. Гуменюк, Я. А. Дзюблик, Н. Д. Морская, И. В. Суворкина // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 3-4. – С. 125-128.
2. Пат. №22750 Україна, МПК А61К 33/16, С07D 239/553 Фенспірид, який проявляє імунотропну дію [Текст] / ДУД-Ка 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.
3. Феценко, Ю. І. Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОЗЛ із супутньою патологією [Текст] / Ю. І. Феценко // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 6-7.
4. Яшина, Л. А. Результаты мультицентрового исследования шестимесячного применения фенспирида у больных ХОЗЛ [Текст] / Л. А. Яшина. // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 14.
5. Cella, G. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension [Text] / G. Cella, F. Belloto, F. Tona // Chest. – 2001. – Vol. 120. – P. 1226-1230.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the NHLBI/WHO workshop report [Text] / National Heart, Lung and Blood Institute. – 2008. Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

Дудка П.Ф., Добрянский Д.В., Ильницкий Р.И.

Національний медичний університет імени А.А. Богомольця

ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ, А ТАКЖЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Аннотация

Статья посвящена оценке эффективности комплексной терапии с применением фенспирида и антигемотоксических препаратов (АГТП) у больных с обострением хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) I-II стадии на основании исследования особенностей состояния гемореологического и иммунного статуса. В работе представлены патогенетическое обоснование и оценка эффективности дифференцированного применения фенспирида и АГТП в комплексном лечении больных с обострением ХОЗЛ I-II стадии в зависимости от типа иммунных нарушений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, системный иммунитет, реология крови, фенспирид, антигемотоксическая терапия.

Dudka P.F., Dobryanskiy D.V., Ilitsky R.I.

National Medical University named after A.A. Bogomoltsa

EFFECTIVENESS OF TREATING PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE TAKING INTO ACCOUNT THE INDICES OF HEMORHEOLOGY AND IMMUNE STATUS

Summary

The thesis is dedicated to evaluation of the effectiveness of complex therapy with the usage of fenspiride and antihomotoxic drugs (AHTD) in patients with exacerbation of 1st – 2nd stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD) basing on research of peculiarities of hemorheology and immune status. The thesis presents pathogenetic grounding and evaluation of the effectiveness of differentiated usage of fenspiride and AHTD in complex therapy of patients with exacerbation of 1st – 2nd stage COPD depending on the type of immune disorders.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, immune status, blood flow property, fenspiride, antihomotoxic drug therapy.