

*Ільницький Р.І.***ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ
ФЕНСПІРИДА В ЛІКУВАННІ ЗАГОСТРЕННЯ
ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Загостренням хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) вважається погіршення перебігу захворювання, що характеризується зміною (посиленням) основних симптомів захворювання – задишки (диспнії), кашлю і/або характеру мокротиння, що виходять за межі щоденної варіабельності, є гострими за початком і такий стан потребує зміни у звичній схемі лікування пацієнта [14]. Ушкодження при загостренні ХОЗЛ є настільки значним, що регресія симптомів і відновлення звичних показників легеневої функції можуть потребувати декількох тижнів.

Основними причинами загострення є інфекція нижніх дихальних шляхів і вдихання повітряних політантів [2].

Серед бактеріальних 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].

Останніми роками значна увага у перебігу ХОЗЛ, особливо у разі його загострення, приділяється композиційній перебудові ліпідного бішару біологічних мембран, в складі яких збільшується питома вага насичених жирних кислот (ЖК) у протизапальній поліненасичених ЖК а також метаболізму ключової ненасиченої ЖК – арахідонової,

яка служить субстратом для синтезу прозапальних ейказаноїдів – лейкотрієнів 4-ої серії (LT B₄, LT C₄, LT D₄, LT E₄) у ліпооксигеназному ферментному шляху та простагландинів 2-ої серії (PG I₂, TxA₂, PG E₂, PG F₂, PG D₂) у циклооксигеназному шляху [4, 10]. 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 [10].

У теперішній час актуальним є своєчасне призначення пацієнтам із загостренням ХОЗЛ таких медикаментозних засобів, які б забезпечували зменшення інтенсивності ліпопероксидації та вивільнення прозапальних цитокинів і, як наслідок – зменшення активності запального процесу. Перспективним у цьому відношенні є використання нестероїдного протизапального препарату фенспірид.

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 фенспірида полягає у блокаді транспорту іонів кальцію (Ca²⁺) в клітину, які необхідні для активації ферменту фосфоліпаза A₂

[16]. Результатом такої дії препарату є зменшення концентрації арахідонової кислоти всередині активованої клітини (лімфоциті, фагоциті, мастоциті) та у крові з уповільненням її каскадної трансформації та зменшенням продукції прозапальних простагландинів та лейкотрієнів [16]. 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 [21]. Крім того, препарат пригнічує 1-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, поліпшення реологічних властивостей крові, що сприяє зменшенню легеневого судинного опору [1, 11, 20].

Метою нашого дослідження була комплексна оцінка ефективності застосування препарату фенспірид у лікуванні 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 – $58,7 \pm 1,7$ 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 $38,5^{\circ}\text{C}$ 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 внут-

рішньом'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 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 2-агоніст короткої дії салбутамол 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:

- Визначення гематокриту на мікроцентрифузі.
- Вимірювання в'язкості та інших реологічних показників крові на ротаційному віскозиметрі з коаксимальними циліндрами [6]. Графоаналітичним методом визначали величини в'язкості крові в мПа·с і внутрішньої в'язкості еритроцитів в мПа·с при швидкості зсуву 1c^{-1} та 5c^{-1} [9]. В кесонівських координатах визначали межу текучості крові в мПа, розраховували коефіцієнт агрегації еритроцитів в мПа· 10^{-5} [15].
- Екстракцію ліпідів, гідроліз, метилування вищих ЖК еритроцитів та газохроматографічний аналіз спектру ЖК ліпідів здійснювали із застосуванням хроматографа серії „Цвет-500” [13].
- загальний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули;
- кількісну оцінку Т- та В-ланок імунітету за допомогою непрямого імуофлюоресцентного 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 Buitroughs*) морфологічним методом [7];
- вивчення функціональної активності В-лімфоцитів за продукцією сироваткових IgG, IgA, IgM [19];
- дослідження субпопуляції активованих Т-лімфоцитів [18];
- 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 [17];
- 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 медикamentозних 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

Отримані результати змін жирнокислотного складу фосфоліпідів мембран еритроцитів у хворих на ХОЗЛ в динаміці лікування відображені у таблицях 1 та 2.

У всіх обстежених хворих на ХОЗЛ у порівнянні із здоровими особами спостерігалися значні висхідні (початкові) порушення жирнокислотного складу фосфоліпідів мембран еритроцитів, які були проаналізовані в опублікованій нашій попередній роботі [4]. Серед цих змін найбільш характерними були вірогідне зменшення питомої ваги стеаринової (С18:0), олеїнової (С18:1) та арахідонової (С20:4) жирних кислот. Зниження питомої ваги арахідонової (С20:4) ЖК було очікуваним результатом, що свідчало про її вивільнення з біологічних мембран внаслідок активації процесу ліпідної пероксидації з наступною конверсією

цієї ЖК в циклооксигеназному і ліпооксигеназному метаболічному каскаді.

Вищезазначені зміни у жирнокислотному спектрі фосфоліпідів мембран еритроцитів у хворих на ХОЗЛ змістили рівновагу у бік суттєвого переважання питомої ваги насичених ЖК над ненасиченими та поліненасиченими ЖК, наслідком чого стало збільшення ригідності ліпідного бішару і посилення «жорсткості» клітинної мембрани в цілому.

Проведений детальний аналіз висхідних (початкових) показників жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран еритроцитів у хворих другої клінічної групи показав, що у більшій частині обстежених хворих (27 пацієнтів, 61,4% від усіх пацієнтів цієї групи) спостерігалось значно більше зниження питомої ваги арахідонової (С20:4) ЖК – до $(4,0 \pm 2,8)\%$ у порівнянні з аналогічним середньостатистичним показником усіх пацієнтів цієї групи. Тоді як в меншій частині пацієнтів (17 хворих, 38,6% від усіх пацієнтів цієї групи) питома вага арахідонової (С20:4) ЖК була значно вищою – $(13,9 \pm 3,8)\%$. Крім того, клінічне дослідження в динаміці лікування засвідчило, що у цієї частини пацієнтів другої групи не було відчутного прискорення динаміки регресії основних клінічних симптомів загострення захворювання на тлі застосування препарату фенспірид у порівнянні з пацієнтами першої групи, що отримували стандартне лікування.

Такі спостереження висхідного (початкового) стану пацієнтів послужили нам обґрунтуванням до стратифікації – поділу пацієнтів першої клінічної групи на дві підгрупи. Критерієм поділу (стратифікації) стала питома вага арахідонової (С20:4) 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 в динаміці лікування у хворих першої групи показав, що після проведеного лікування жирнокислотний спектр фосфоліпідів мембран еритроцитів суттєво не змінився, зберігаючи вищеописані патологічні зміни (див. табл. 1).

У пацієнтів підгрупи А другої групи в динаміці лікування спостерігалися суттєві зміни у жирнокислотному спектрі фосфоліпідів мембран еритроцитів. Так, питома вага насиченої міристинової (С14:0) ЖК суттєво зменшилася – з $(23,4 \pm 17,9)\%$ до $(10,8 \pm 3,1)\%$, а питома вага двох ненасичених жирних кислот збільшилася – ліно-

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).

левої (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 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 досліджен-

ні результати у пацієнтів на ХОЗЛ другої групи свідчать, на наш погляд, про наступне. Динаміка змін жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран еритроцитів у пацієнтів підгрупи А, очевидно, у значній мірі обумовлена фармакологічною дією препарату фенспірид на фосфоліпазу А2, що сприяла гальмуванню вивільнення арахідонової (C20:4) 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 (C20:4) ЖК був високим – (13,6±3,8)%. Такий вміст цієї кислоти в мембранах еритроцитів був на рівні, що спостерігався у здорових осіб, і свідчив, що у реалізації патофізіологічних процесів запалення не приймала участь арахідонова кислота як субстрат для синтезу відповідних вище згадуваних медіаторів запалення.

Висхідні (початкові) параметри гемореологічного статусу у всіх обстежених хворих на ХОЗЛ характеризувалися вірогідним підвищенням рівня гематокриту, в'язкості крові при швидкості зсуву 1 с⁻¹, межі текучості крові та коефіцієнта агрегації еритроцитів у порівнянні із здоровими особами.

Таблиця 2.

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

| Назва жирної кислоти (ЖК) | Здорові особи n=20 (%) | Хворі на ХОЗЛ другої групи | | | |
|--|------------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
| | | підгрупа А n=27 | | підгрупа Б n=17 | |
| | | До ліку-вання (%) | Після лікування (%) | До ліку-вання (%) | 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-г-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).

Виявлені зміни підтвердили наші попередні дослідження [4] та результати досліджень інших авторів [1]. Причиною підвищення внутрішньої в'язкості еритроцитів та коефіцієнта агрегації еритроцитів можуть бути якісні зміни жирнокислотного спектру фосфоліпідів біологічних мембран, що виникають внаслідок окислювального стресу та ініціації метаболізму арахідонової ЖК. Підтвердженням цього є встановлений достовірний кореляційний взаємозв'язок між внутрішньою в'язкістю еритроцитів та основними показниками жирнокислотного спектру фосфоліпідів мембран еритроцитів – питомою вагою арахідонової (C20:4) ЖК ($r = -0,28$; $p < 0,05$), сумою насичених жирних кислот ($r = 0,42$; $p < 0,05$), сумою ненасичених жирних кислот ($r = -0,42$; $p < 0,05$).

Аналіз динаміки реологічних показників крові у хворих на ХОЗЛ першої групи на тлі стандартного лікування показав наступне (див. табл. 3). Під впливом лікування спостерігалось вірогідне зменшення кількісної характеристики трьох гемореологічних показників – гематокриту цільної венозної крові з $(49,90 \pm 1,71)\%$ до $(48,96 \pm 1,90)\%$, в'язкості крові при швидкості зсуву 1 c^{-1} з $(13,44 \pm 3,59) \text{ мПа} \cdot \text{с}$ до $(11,98 \pm 3,09)$

мПа · с, межі текучості крові з $(5,64 \pm 1,79) \text{ мПа}$ до $(5,15 \pm 1,84) \text{ мПа}$. Незважаючи на це, рівень вказаних показників після проведеного лікування залишався високим і значно перевищував рівень аналогічних показників у здорових осіб. Інші гемореологічні показники, такі як внутрішня в'язкість еритроцитів і коефіцієнт їх агрегації, змінювалися несуттєво і недостовірно. При цьому коефіцієнт агрегації еритроцитів навіть дещо збільшився, залишаючись на рівні, що значно перевищував рівень цього показника у здорових осіб.

Проведений аналіз динаміки реологічних показників крові у пацієнтів другої клінічної групи на тлі лікування фенспіридом показав значні позитивні зміни реологічної характеристики крові, які мали лише один вектор змін – зменшення кількісної характеристики досліджуваного показника (див. табл. 4).

Після проведеного лікування у пацієнтів першої клінічної групи спостерігалось вірогідне зниження гематокриту, в'язкості крові при швидкостях зсуву 1 c^{-1} та 5 c^{-1} , внутрішньої в'язкості еритроцитів при швидкостях зсуву 1 c^{-1} та 5 c^{-1} , межі текучості крові та коефіцієнта агрегації еритро-

Таблиця 3.

Гемореологічні показники у хворих першої групи в динаміці лікування

| Показники реологічних властивостей крові | Здорові особи (n=20) | Хворі на ХОЗЛ першої групи (n=30) | |
|--|-------------------------|--------------------------------------|-----------------|
| | | До лікування | Після лікування |
| Гематокрит (%) | 47,71±0,48 | 49,90±1,71 | 48,96±1,90** |
| В'язкість крові при швидкості зсуву 1 с ⁻¹ (мПа·с) | 9,64±0,15 | 13,44±3,59 | 11,98±3,09** |
| В'язкість крові при швидкості зсуву 5 с ⁻¹ (мПа·с) | 4,17 ± 0,06 | 4,89±1,06 | 4,82±1,13 |
| Внутрішня в'язкість еритроцитів при швидкості зсуву 1 с ⁻¹ (мПа·с) | 18,13±0,35 | 20,33±5,45 | 20,40±5,69 |
| Внутрішня в'язкість еритроцитів при швидкості зсуву 5 с ⁻¹ (мПа·с) | 6,60 ± 0,12 | 6,48±1,60 | 6,50±1,63 |
| Межа текучості (мПа) | 3,52±0,15 | 5,64±1,79 | 5,15±1,84** |
| Коефіцієнт агрегації еритроцитів (мПа·10 ⁻⁶) | 5,29±0,29 | 6,58±1,35 | 6,64±1,36 |

Примітка: * – різниця показників у здорових осіб та хворих на ХОЗЛ до лікування достовірна (P<0,05);
** – різниця показників до і після проведеного лікування достовірна (P<0,05).

Таблиця 4.

Гемореологічні показники у хворих на ХОЗЛ другої групи в динаміці лікування фенспіридом

| Показники реологічних властивостей крові | Здорові особи (n=20) | Хворі на ХОЗЛ другої групи (n=44) | |
|--|-------------------------|--------------------------------------|-----------------|
| | | До лікування | Після лікування |
| Гематокрит (%) | 47,71±0,48 | 50,91±2,59* | 47,64±1,54** |
| В'язкість крові при швидкості зсуву 1 с ⁻¹ (мПа·с) | 9,64±0,15 | 11,18±2,53* | 8,60±1,85** |
| В'язкість крові при швидкості зсуву 5 с ⁻¹ (мПа·с) | 4,17 ± 0,06 | 4,38±1,01 | 3,43±0,98** |
| Внутрішня в'язкість еритроцитів при швидкості зсуву 1 с ⁻¹ (мПа·с) | 18,13±0,35 | 18,45±3,89 | 14,96±3,22** |
| Внутрішня в'язкість еритроцитів при швидкості зсуву 5 с ⁻¹ (мПа·с) | 6,60 ± 0,12 | 6,57±2,53 | 4,34±2,18** |
| Межа текучості (мПа) | 3,52±0,15 | 5,30±1,87* | 2,95±1,39** |
| Коефіцієнт агрегації еритроцитів (мПа·10 ⁻⁶) | 5,29±0,29 | 6,86±2,40* | 4,95±1,76** |

Примітка: * – різниця показників у здорових осіб та хворих на ХОЗЛ до лікування достовірна (P<0,05);
** – різниця показників до і після проведеного лікування достовірна (P<0,05).

цитів. Таке покращення гемореологічних показників під впливом лікування фенспіридом, очевидно, обумовлене двома чинниками. Одним із них є покращення жирнокислотного спектру мембрани еритроцитів у 18 пацієнтів підгрупи А, про що свідчать наші результати дослідження. Така композиційна перебудова жирнокислотного спектру біологічних мембран призводить до зменшення їх ригідності і покращення здатності до деформації, що покращує реологічні властивості крові. Іншим відомим чинником є позитивний вплив фенспірида на агрегацію тромбоцитів [1]. Останній фактор стосується усіх пацієнтів і, очевидно, є переважаючим чинником.

Покращення гемореологічних властивостей у хворих на ХОЗЛ на тлі лікування фенспіридом відзначене також у нашій попередній роботі [11]. Якості фенспірида як коректора реологічних властивостей крові захищені патентом України на корисну модель № 23861, що зареєстрований в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 11 червня 2007 р.

Отримані результати імунологічного дослідження хворих на ХОЗЛ обох клінічних груп відображені у таблицях 5, 6, 7.

Аналіз висхідних (початкових) результатів імунологічного дослідження показав, що в усіх хворих спостерігалися значні порушення імун-

Таблиця 5.

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

ної функції у клітинній та гуморальній ланках. Вказані показники імунологічної реактивності у хворих із загостренням ХОЗЛ були проаналізовані у попередній нашій роботі [5]. Варто лише повторити, що 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 лікування на клітинну ланку імунітету, що проявилася вірогідним збільшенням загальної кількості лімфоцитів переважно за рахунок покращення кількісної характеристики субпопуляцій CD4⁺ та CD16⁺—лімфоцитів. Таким чином, можна зробити висновок, що фармакологічний вплив фенспірида у лікуванні пацієнтів із загостренням ХОЗЛ супроводжувався імунокоригувальним ефектом переважно на Т-хелперну ланку клітинного імунітету, а також — на натуральні кілери.

У хворих підгрупи Б суттєвих змін у динаміці імунологічних показників в процесі лікування не спостерігалося.

Аналіз динаміки регресії основних клінічних симптомів загострення захворювання показав, що найшвидше така регресія симптомів спостерігалася у пацієнтів підгрупи А другої клінічної

Таблиця 6.

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

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 прямі кореляційні взаємозв'язки між питомою вагою міристинової (С14:0) ЖК в фосфоліпідах мембран еритроцитів та кількісною характеристикою субпопуляції CD3⁺ (r=0,46, p<0,05) та CD8⁺ (r=0,60, p<0,05) лімфоцитів, між питомою вагою арахідонової (С20:4) ЖК в фосфоліпідах мембран еритроцитів та кількісною характеристикою субпопуляції CD22⁺ лімфоцитів (r=0,40, p<0,05), між питомою вагою суми насичених жирних кислот в фосфоліпідах мембран еритроцитів та кількісною характеристикою субпопуляції CD8⁺ лімфоцитів (r=0,42, p<0,05), а також слабкий зворотний кореляційний взаємозв'язок між питомою вагою суми ненасичених жирних кислот в фосфоліпідах мембран еритроцитів та кількісною характеристикою субпопуляції CD8⁺

лімфоцитів (r=-0,42, p<0,05). Існування таких взаємозв'язків, на нашу думку, можна пояснити запальним процесом у трахеобронхіальному дереві, наявність якого обумовлює одночасну композиційну перебудову жирнокислотного спектру фосфоліпідів біологічних мембран разом з відповідною імунологічною відповіддю організму на інфекційний чинник запалення.

Підсумовуючи вищевикладене у нашому дослідженні, можна зробити такі основні висновки.

1. У разі загострення ХОЗЛ у хворих відмічаються значні порушення у жирнокислотному спектрі фосфоліпідів мембран еритроцитів, розлади реологічної характеристики крові та імунологічної реактивності, між якими існують чіткі кореляційні взаємозв'язки.
2. Фенспірид є ефективним коректором реологічних властивостей крові, що знижує в'язкість крові та внутрішню в'язкість еритроцитів і може призначатися пацієнтам із загостренням ХОЗЛ.
3. Включення препарату фенспірид у компл-

Таблиця 7.

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

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

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

- Для підвищення ефективності застосування препарату фенспірид у добовій дозі 160 мг всередину можна використовувати такий хроматографічний критерій його призначення як низький (менше 8%) вміст арахідонової жирної кислоти у фосфоліпідах мембран еритроцитів.

Список літератури в редакції