

**КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ
ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ,
СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И АНТИТЕЛЬНОЙ ОТВЕТ
НА ЭНДОТОКСИН: ВЛИЯНИЕ ИММУНОРЕКЦИИ
ЭКСТРАКТАМИ *UNCARIA TOMENTOSA***

В.А. Белоглазов, Али Мохамад Таха

ГУ «Крымский государственный медицинский университет
имени С.И. Георгиевского» (Симферополь)

Введение

Хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ) относятся к наиболее распространенной патологии бронхолегочной системы и являются частой причиной инвалидизации и по прогнозам экспертов до 2020 года займут третье место в структуре причин смертности населения [1].

В настоящее время доказано наличие при ХОЗЛ хронического воспаления в дыхательных путях, легочной паренхиме, легочных сосудах. Основными клеточными компонентами дирижирующими процессом воспаления при ХОЗЛ являются цитотоксические CD 8+ лимфоциты, нейтрофилы и легочные макрофаги. Воздействие триггерных факторов, среди которых особое место занимает курение, при ХОЗЛ приводит к развитию оксидативного стресса, дисбалансу системы протеазы/антипротеиназы и выделению разнообразных провоспалительных цитокинов [2].

Механизмы развития системного воспаления при ХОЗЛ широко обсуждаются в научной литературе. Среди этих механизмов рассматриваются такие, как транслокация органспецифического воспаления по оси легкие-кровь; воспалительная реакция на тканевую гипоксию; реакция индуцируемая бактериальными продуктами воспаления, в частности липополисахаридом (ЛПС), системные эффекты курения, легочной гипервентиляции, активация лейкоцитов периферической крови или клеток предшественников в костном мозге, стимуляция клеток костного мозга и печени провоспалительными цитокинами [3,4,5,6,7], выделения адипокинов висцеральной жировой тканью [8,9].

Одним из важных факторов, участвующих в самоподдержании хронического воспаления при ХОЗЛ, может быть эндотоксин (ЭТ) или ЛПС грамотрицательной микрофлоры. Известно, что ЭТ высвобождается из грамотрицательной микрофлоры в процессе ее самообновления и в норме является облигатным фактором формирования иммунной системы. При этом патологические эффекты ЭТ связаны с его чрезмерным воздействием на организм и/или дисбалансом ЭТ-нейтрализующих систем, среди которых важнейшее место занимают естественные антигетельные гуморальные системы и клеточные рецепторы. В условиях патологии ЭТ относится к числу наиболее сильных индукторов воспалительных реакций местного и системного характера [10,11,12].

В предыдущих исследованиях нами показано, что по уровню антигетельного ответа на ЭТ больных ХОЗЛ можно разделить по крайней мере на два субтипа: с низким уровнем антигетельного ответа на ЭТ (антигетельные гипореспондеры) и с нормальным или высоким антигетельным ответом на ЭТ (нормо и гиперреспондеры) [13]. Однако пока не ясно как уровень антигетельного ответа на ЭТ при ХОЗЛ влияет на качество жизни больного ХОЗЛ. Кроме этого, ранее мы сообщали о том, что применение препаратов *Uncaria tomentosa* (Манакс) у больных ХОЗЛ приводит к позитивной клинической динамике заболевания и оказывает корригирующее воздействие на показатели антиэндотоксинового гуморального иммунитета [14]. При этом не изучен вопрос о том, как применение препаратов *U. tomentosa* влияет на качество жизни при ХОЗЛ, показатели системного воспаления и антиэндотоксинового иммунитета у больных с различными субтипами антигетельного ответа на ЭТ.

Цель исследования: У больных ХОЗЛ изучить влияние различных субтипов антигетельного ответа на ЭТ грамнегативной флоры на показатели качества жизни и эффективность коррекции дисбаланса антиэндотоксинового иммунитета экстрактами *Uncaria tomentosa*.

Материал и методы исследования

Обследован 68 больных ХОЗЛ, проходивший стационарное лечение на базе терапевтического отделения ГУ «Участковая клиническая больницы ст. Симферополь» государственного предприятия «Приднепровская железная дорога». Клинический диагноз ХОЗЛ устанавливался на основании проведенного клинического и функционального обследования с верификацией стадий заболева-

ния в соответствии с Приказом МОЗ Украины от 19.03.2007 №128 [15]. Среди больных ХОЗЛ было 38 мужчин (55,9%) и 30 женщины (44,1%), средний возраст больных – 60,0±1,5 года. Спирометрия проводилась с помощью прибора «Спироком» (Комплекс спирометрический), «Микролаб» (Комплекс компьютерный диагностический) с использованием критериев ATS/ERS. (2003, 2005).

В зависимости от интенсивности антительного ответа на ЭТ, который оценивали по отношению индивидуальных уровней антиэндотоксинового иммуноглобулина G (анти-ЭТ-IgG) в крови к нормативной величине этого показателя, больные были распределены на 2 клинические группы. В первую группу было включено 36 больных ХОЗЛ с низким уровнем анти-ЭТ-IgG ($2 \delta < Me \pm m$) – антительные гипореспондеры на ЭТ, во вторую – 32 больных ХОЗЛ с нормальным и повышенным уровнем анти-ЭТ-IgG (антительные нормо и гиперреспондеры на ЭТ). В первой группе 8 больных имели ХОЗЛ I (25%), 24 – ХОЗЛ II (75%), Во 2 группе 20 ХОЗЛ II (55,6%), 14 – ХОЗЛ III (38,9%), 2 больных ХОЗЛ IV (5,6%).

Методом простой рандомизации в зависимости от получаемого лечения все больные были распределены на группы 1 А (антительные гипореспондеры на ЭТ) и 2 А (антительные нормо и гиперреспондеры на ЭТ), получающие стандартную терапию согласно протоколам МОЗ Украины [15] (контрольные группы) и группы 1 Б и 2 Б, которые дополнительно к комплексной терапии получали препараты *U. tomentosa* по 180 мг в сутки на протяжении 30 дней.

Качество жизни определяли по респираторным опросникам университета Святого Георгия, Лондон (St George Respiratory Questionnaire-C – SGRQ-C). Письменное разрешение на использование опросника было получено по электронной почте от профессора респираторной медицины университета Святого Георгия господина Paul Jones. Больные ХОЗЛ заполняли опросник до лечения и через год после лечения.

Уровни сывороточных антиэндотоксиновых антител классов А, М и G (соответственно анти-ЭТ-IgA, анти-ЭТ-IgM и анти-ЭТ-IgG) и концентрацию С реактивного белка (СРБ) в крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (тИФА) с использованием протоколов, разработанных в отделе клинической иммунологии ЦНИЛ ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского» [16,17]. Уровни анти-

ЭТ-IgM, анти-ЭТ-IgG и анти-ЭТ-IgA выражали в условных единицах оптической плотности конечного продукта ферментативной реакции после проведения тИФА (ед. опт. плотн.), которую определяли с помощью иммуноферментного анализатора StatFax 2100 (Awareness Tech. Inc., USA) при длине волны 492 нм для разведения тестируемой сыворотки крови 1:50. Концентрацию СРБ выражали в мг/л. Изучение антиэндотоксинового гуморального иммунитета проводили до лечения (наблюдения) и через 30 дней после лечения препаратом *U. tomentosa* (или наблюдения в группах контроля).

Для оценки нормативных показателей использовали венозную кровь 30 условно здоровых доноров, которые соответствовали больным ХОЗЛ по возрастному диапазону и половому распределению.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием лицензионной программы «MedStat» (серийный №MS0011 ДНПП ТОВ «Альфа», г.Донецк) для параметрических и непараметрических критериев.

Полученные результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены данные по изучению влияния антительного ответа на ЭТ (по уровню анти-ЭТ-Ig G) на некоторые спирографические характеристики и данные опросника SGRQ-C в основных группах больных ХОЗЛ.

Из данных представленных в таблице 1 следует, что в группе 1 больных ХОЗЛ уровень анти-ЭТ-Ig G составлял $0,109 \pm 0,003$ ед.опт пл., что достоверно ниже референсного диапазона нормы ($p < 0,01$), в то время как во 2 группе этот показатель составил $0,245 \pm 0,003$ ед.опт пл., что достоверно выше уровня условно здоровых лиц ($p < 0,01$).

Во всех клинических группах больных ХОЗЛ показатель объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) и соотношения $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) были достоверно ниже уровня нормы. Однако, в 1 группе больных ХОЗЛ показатель $ОФВ_1$ был в 1,4 раза ниже, чем данный показатель во 2 группе ($p < 0,001$), что соответствовало более тяжелому клиническому течению ХОЗЛ в данной клинической группе с большим числом респираторных симптомов, высоким риском и частотой обострений, что по консенсусу GOLD (2011) соответствует категории В при ХОЗЛ II и категории D при наличии ХОЗЛ III и IV. Как видно из таблицы 1, в 1 клинической группе больных ХОЗЛ уровень таких интегральных показателей шкал опросника SGRQ-C как симптомы, активность, влияние и общего достоверно выше, чем во 2 группе ХОЗЛ.

Антительный ответ на эндотоксин, основные спирографические параметры и показатели шкал опросника SGRQ-C у больных ХОЗЛ

Показатель	Статист. показатель	Норма n=30	Больные ХОЗЛ	
			Гипореспондеры (1-я группа) n=36	Нормо- и гиперреспондеры (2-я группа) n=32
анти-ЭТ- Ig G ед.опт.пл.	Me ±m P P ₁	0,166±0,012	0,109±0,003 <0,01	0,245±0,009 <0,01 <0,01
ОФВ ₁ (% от должного)	Me ±m P P ₂	94,34±0,59	49,73±2,45 <0,01	69,66±1,39 <0,01 <0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	Me ±m P P ₂	98,0±1,38	60,0±2,20 <0,01	65,8±2,16 <0,01 =0,071 ^w
Симптомы (баллы)	Me ±m P P ₂	21,71±2,59	78,12±2,04 <0,01	52,91±2,05 <0,01 <0,01
Активность (баллы)	Me ±m P P ₂	7,64±2,5	67,62±3,79 <0,01	29,84±2,71 <0,01 <0,01
Влияние (баллы)	Me ±m P P ₂	3,01±1,63	74,11±2,61 <0,01	35,26±3,50 <0,01 <0,01
Общий (баллы)	Me ±m P P ₂	6,91±1,92	70,38±2,62 <0,01	36,23±2,79 <0,01 <0,01

Примечание: P – достоверность различий с нормой; P₂ – достоверность различий между соответствующими показателями между группами больных ХОЗЛ антительными гипо и гиперреспондерами по ЭТ; ^w – W- критерий Вилкоксона (сравнение двух несвязанных выборок).

В табл. 2 приведены данные изучения влияния препарата *U. tomentosa* на клинические характеристики, показатели специфического гуморального иммунитета и системного воспаления у больных ХОЗЛ с гипореспондерным ответом на ЭТ.

Влияние *Uncaria tomentosa* на показатели шкал опросника SGRQ-C, гуморального антиэндотоксинового иммунитета и уровень С-реактивного белка у больных ХОЗЛ с гипореспондерным антительным ответом на эндотоксин

Показатель	Статист. п-ль	Норма n=30	Больные ХОЗЛ				
			Гипореспондеры 1 А группа n=18		Гипореспондеры 1 Б группа n=18		
			1 этап	2 этап	1 этап	2 этап	
Симптомы (баллы)	Me ±m P ₁ P ₂	21,71 2,59	77,31* 3,59	84,90* 3,21 =0,339 ^т	78,97* 2,05 =0,866	72,4* 2,32 p<0,05 <0,01	
Активность (баллы)	Me ±m P ₁ P ₂	7,64 2,5	67,63* 6,21	60,33* 5,68 =0,376	59,84* 4,28 =0,053	59,84* 4,28 =0,925 =0,116	
Влияние (баллы)	Me ±m P ₁ P ₂	3,01 1,63	78,70* 4,41	74,11* 3,56 =0,716	71,66* 2,92 =0,066 ^w	59,13* 3,84 =0,002 ^т p=0,015	
Общий (баллы)	Me ±m P ₁ P ₂	6,91 1,92	74,72* 3,46	72,32* 2,93 =0,391	68,46* 2,25 =0,139	61,81* 2,37 <0,001 =0,009	
Антиэндотоксиновые антитела, усл. ед. опт. плотн.	Анти-ЭТ- IgG	Me ±m P ₁ P ₂	0,144 0,015	0,113* 0,005	0,109* 0,081 =0,832 ^т	0,116* 0,006 =0,428 ^w	0,124 0,010 =0,021 ^т 0,009 ^w
	Анти-ЭТ- IgA	Me ±m P ₁ P ₂	0,306 0,070	0,282 0,047	0,268 0,029 =0,899 ^т	0,289 0,060 =0,825 ^w	0,348 0,066 <0,001 ^т =0,054 ^w
	Анти-ЭТ- IgM	Me ±m P ₁ P ₂	0,332 0,05	0,139* 0,026	0,125* 0,024 =0,609 ^т	0,130* 0,011 =0,752 ^w	0,222 0,028 <0,001 ^т 0,014 ^w
СРБ, мг/л	Me ±m P ₁ P ₂	1,51 0,34	5,61* 0,77	6,07* 0,74 =0,640 ^т	5,06* 0,80 =0,325 ^w	4,32* 0,72 =0,002 =0,050 ^w	

Примечание: * – достоверность различий с нормой (p<0,05 и выше); P₁ – достоверность различий до и после лечения в одной группе больных;

P_2 - достоверность различий между соответствующими показателями для больных ХОЗЛ 3-й и 4-й групп; T - T-критерий Вилкоксона (сравнение двух связанных выборок); W - W- критерий Вилкоксона (сравнение двух несвязанных выборок).

Анализируя данные таблицы 2, можно сделать заключение о том, что применение *U. tomentosa* в 1 Б группе привело к уменьшению выраженности симптомов заболевания, шкал влияния и общего показателя по опроснику SGRQ-C. При этом достоверного влияния иммуно-реабилитации на показатель активности не зарегистрировано. Кроме этого, в данной клинической группе после лечения препаратом *U. tomentosa* увеличились показатели характеризующих гуморальное звено антиэндотоксинового иммунитета - уровень анти-ЭТ- Ig G с $0,116 \pm 0,006$ ед.опт.пл. до $0,124 \pm 0,010$ ед.опт.пл. ($p < 0,05$), при этом данный показатель на втором этапе исследования входит в референсный диапазон нормы ($p > 0,05$). В группе 1Б отмечается увеличение уровня анти-ЭТ- Ig A после лечения ($p < 0,021^T$) в пределах диапазона нормы и возрастание в 1,7 раза анти-ЭТ- Ig M, который составляет после лечения $0,222 \pm 0,028$ ($p < 0,001^T$) и не отличается достоверно от величины данного показателя в группе здоровых лиц. Увеличение концентрации антиэндотоксических специфических антител сопровождается снижением такого маркера системного воспаления как СРБ, который уменьшается с $5,06 \pm 0,80$ мг/мл до $4,32 \pm 0,72$ мг/мл ($p = 0,002$), что достоверно ниже уровня группы сравнения 1 А ($p = 0,050^W$), хотя и выше диапазона нормы ($p < 0,01$). В 1 А группе больных ХОЗЛ (контрольной) динамики изучаемых показателей не зарегистрировано и по завершению наблюдения уровень показателей симптомов, влияния, общего опросника SGRQ-C, СРБ в данной группе достоверно выше, а уровень всех основных классов антиэндотоксиновых антител в периферической крови достоверно ниже, чем в группе 1 Б.

В таблице 3 представлены данные о влиянии препарата *U. tomentosa* на изучаемые клинические, иммунологические и биохимические показатели у больных ХОЗЛ с нормо- и гиперреспондерным ответом на ЭТ. Из данных представленных в таблице 3 следует, что достоверной динамики изучаемых показателей под воздействием *U. tomentosa* не наступило. Не выявлено статистически значимых различий изучаемых показателей между группами 2 А и 2 Б. Нежелательных побочных явлений при применении *U. tomentosa* зарегистрировано не было.

Как показали данные исследования, уровень антительного ответа на ЭТ определяет во многом и уровень шкал качества жизни согласно респираторному опроснику SGRQ-C.

Влияние *Uncaria tomentosa* на показатели шкал опросника SGRQ-C, гуморального антиэндотоксинового иммунитета и уровень С-реактивного белка у больных ХОЗЛ с нормо и гиперреспондерным антительным ответом на эндотоксин

Показатель	Статист. пок-ль	Норма n=30	Больные ХОЗЛ				
			Гипер-респондеры 2А группа n=18		Гипер-респондеры 2Б группа n=18		
			1 этап	2 этап	1 этап	2 этап	
Симптомы (баллы)	М ±m P ₁ P ₂	21,71 2,59	51,75* 2,11	54,58* 2,30 =0,10	54,36* 2,53 =0,436	57,21* 2,79 =0,179 =0,471	
Активность (баллы)	Me ±m P ₁ P ₂	7,64 2,5	29,84* 3,92	37,58* 3,71 =0,376 ^T	37,58* 3,84 =0,729 ^W	40,95* 3,39 =0,156 ^T =0,116 ^W	
Влияние (баллы)	Me ±m P ₁ P ₂	3,01 1,63	35,26* 5,40	30,07* 5,27 =0,231 ^T	35,58* 4,56 =0,611 ^W	37,93* 4,63 =0,570 ^T =0,417 ^W	
Общий (баллы)	М ±m P ₁ P ₂	6,91 1,92	40,4* 3,38	39,20* 3,31 =0,688	39,31* 3,01 =0,874	41,76* 2,96 =0,197 =0,566	
Антиэндотоксиновые антитела, усл. ед. опт. плотн.	Анти-ЭТ-IgG	Me ± m P ₁ P ₂	0,144 0,015	0,238* 0,016	0,238* 0,017 =0,720 ^T	0,253* 0,01 =0,521 ^W	0,248* 0,01 =0,169 ^T =0,572 ^W
	Анти-ЭТ-IgA	Me ± m P ₁ P ₂	0,306 0,070	0,316 0,091	0,348 0,097 =0,211 ^T	0,259 0,084 =0,181 ^W	0,300 0,104 =0,130 ^T =0,396 ^T
	Анти-ЭТ-IgM	Me ± m P ₁ P ₂	0,334 0,05	0,220* 0,023	0,275 0,030 =0,008 ^T	0,230* 0,018 =0,418 ^W	0,315 0,043 <0,001 ^T =0,327 ^W
СРБ, мг/л	Me ± m P P ₁	1,51 0,34	2,91* 0,58	2,87* 0,50 =0,464 ^T	3,64* 0,29 =0,181 ^W	3,52* 0,27 =0,860 ^T =0,283 ^W	

Так, при гипореспондерном ответе на ЭТ у больных ХОЗЛ все основные интегральные шкалы симптомов, активности, влияния и общий находятся на более высоком уровне, чем у больных с нормо- и гиперреспондерном варианте. При этом, в 1 группе показатель ОФВ₁ снижен более выражено, чем во 2 группе и как показали наши предыдущие исследования на более высоком уровне находится показатель системного воспаления [13]. Все эти факты позволяют сделать заключение о том, что как локальное, так и системное воспаление при ХОЗЛ опосредуется интегральным эффектом воздействия ЭТ с одной стороны, и эффективностью ЭТ нейтрализующих систем антиэндотоксинового иммунитета, с другой.

В настоящее время доказано, что хроническое системное воспаление низкой интенсивности является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [3,4]. Контроль за системным воспалением с помощью современных фармакологических препаратов (статины, кортикостероиды) сопряжен с развитием серьезных осложнений и побочных эффектов. Поэтому в настоящее время появилась четкая тенденция увеличения использования так называемых дополняющих (complementary) и альтернативных фитопрепаратов для лечения заболеваний сопровождающихся хроническим воспалением. За последние 20 лет только в США использование фитопрепаратов, обладающих иммуномоделирующим и антиоксидантным действием, увеличилось с 34% до 42% [18].

Препараты на основе *U. tomentosa* (Кошачий коготь) широко используются в народной медицине и в настоящее время интенсивно изучаются на достаточно высоком экспериментальном и клиническом уровнях, включая и контролируемые рандомизированные исследования. Биологически активные компоненты *U. tomentosa* хорошо изучены. Так, группа алкалоидов оксидолина обладает иммуностимулирующими свойствами. Другая группа химических веществ - кислые гвинониковые гликозиды, обладают противовоспалительными и противовирусными свойствами. Кроме этого, данное растение богато антиоксидантами, дубильными веществами, катехинами и процианидинами, а также растительными стеринами (бета-ситостерин, стигмастерин и кампестерол), имеющими противовоспалительные свойства. Все эти свойства преимущественно изучены в экспериментальных исследованиях. Хотя в настоящее время проведено несколько контролируемых клинических исследований применения *U. tomentosa* при хронических

воспалительных заболеваниях, по мнению экспертов FDA еще недостаточно клинических данных позволяющих окончательно убедиться в противовоспалительных эффектах этого препарата [19].

Исследования, проведенные нами показали потенциальные возможности болезнь-модифицирующего влияния *U. tomentosa* на показатели качества жизни у больных ХОЗЛ только в клинической группе гипореспондеров по антительному ответу на ЭТ. Нам не удалось выявить у обследованных больных изменений спирографических показателей и показателей активности. Такие параметры как показатель симптомов, влияния и общий, уровень СРБ в 1 Б группе гипореспондеров, было достоверно ниже, чем в соответствующей группе сравнения. При этом, не было достоверных изменений изучаемых показателей в группе антительных нормо- и гиперреспондеров на ЭТ. Одной из точек приложения *U. Tomentosa* в 1 группе было повышение уровня ЭТ нейтрализующих антител. Объяснить механизм повышения уровня антиэндотоксиновых антител всех классов можно экспериментальными данными на BALB/c мышцах, получавшими перорально на протяжении 28 дней экстракты *U. tomentosa* в дозировке 125 и 500 мг/кг. При этом установлено, возрастание клеточного состава белой пульпы селезенки и мозгового слоя тимуса за счет Т-хелперов с цитокиновым профилем Т хелперов 2 типа и В-лимфоцитов [20]. Повышение уровня регуляторных Т-клеток (CD4(+)/CD25(+)/Foxp3(+), изменение баланса Т хелперов 1 и 2 типов в сторону Th2, повышение уровня ИЛ 4 и ИЛ 5 при применении *U. tomentosa* экспериментальной модели инсулинита и диабета было отмечено в другой работе Domingues A. с соавт. (2011) [21].

Уменьшение симптомов ХОЗЛ и частоты его обострений после курса лечения экстрактами *U. tomentosa* в определенной мере можно объяснить и антивирусной активностью препарата, которая была успешно продемонстрирована на модели моноцитом, инфицированных вирусом Денге [22]. Кроме этого, использование *U. tomentosa* при пневмококковой иммунизации здоровых доноров повышало соотношение лимфоциты/нейтрофилы и уменьшало распад антител к 12 серотипу пневмококка спустя 5 месяцев после вакцинации [23].

Отсутствие эффекта применения *U. tomentosa* в группе больных с нормо и гиперреспондерным антительным ответом на ЭТ, по нашему мнению, связан с иными ведущими патогенетическими механизмами нарушения антиэндотоксинового иммунитета при этом клиническом и лабораторном субтипе больных ХОЗЛ.

Выводы

1. Для больных ХОЗЛ с гипореспондерным антительным ответом на ЭТ характерно более высокие показатели характеризующие тяжесть и выраженность симптомов, активности, влияния и общего по опроснику SGRQ-C и более низкий уровень показателя ОФВ₁, чем соответствующие показатели группы сравнения, что соответствует категориям В и D согласно рекомендациям GOLD (2011).

2. Применение препарата *Uncaria tomentosa* приводит к достоверному уменьшению шкалы показателей, характеризующих симптомы, влияние и общего по опроснику SGRQ-C, приводит к нормализации антиэндотоксиновых антител классов Ig G, Ig M и увеличению уровня Ig A в рамках референсного диапазона нормы и к снижению уровня СРБ с $5,06 \pm 0,80$ мг/мл до $4,32 \pm 0,72$ мг/мл ($p=0,002$) только в группе больных антительным гипореспондерным ответом на ЭТ.

3. Данных о клинической эффективности применения экстрактов *Uncaria tomentosa* и корригирующем влиянии данного лечения на показатели антиэндотоксинового иммунитета в группе нормо- и гиперреспондеров на ЭТ не зарегистрировано.

4. Определение характера антительного ответа на ЭТ целесообразно для прогнозирования эффективности иммунокоррекции больных ХОЗЛ экстрактами *Uncaria tomentosa*.

Литература

1. Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОЗЛ із супутньою патологією / Ю.І. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 6.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2011. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.goldcopd.org.
3. Wouters E.F. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / E.F. Wouters // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – № 2 (1). – P.26–33.
4. Agustí A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should) A. Agustí // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2007. – № 4 (7). – P. 522–525.
5. Chung K. F. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction / K.F. Chung, I.M. Adcock // European Respiratory Journal. – 2008. – Vol. 31. – № 6. – P. 1334–1356.

6. Van Eeden S.F. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease / S.F. Van Eeden, D.D. Sin // Respiration. – 2008. – Vol. 75. – № 2. – P. 224–238.

7. Kim V. New concepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease / V. Kim, T.J. Rogers, G. Criner // J. Proceedings of the American Thoracic Society. – 2008. – Vol. 5, № 4. – P.478–485.

8. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans / L. Fontana, J.C. Eagon, M.E. Trujillo [e.a.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56, № 4. – P.1010–1013.

9. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Poulain, M. Doucet, V. Drapeau [e.a.] // Chronic Respiratory Disease. – 2008. – Vol. 5, № 1. – P. 35–41.

10. Heine H. The biology of endotoxin / H. Heine, E.T. Rietschel, A.J. Ulmer // Mol. Biotechnol. – 2001. – Vol. 19, № 3. – P. 279–296.

11. Macintire D.K. Bacterial translocation: clinical implications and prevention / D.K. Macintire, T.L. Bellhorn // Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract. – 2002. – Vol. 32, № 5. – P. 1165–1178.

12. Bacterial endotoxin: chemical constitution, biological recognition, host response and immunological detoxification / E.T. Rietschel, H. Brade, O. Holst [et al.] // Current topics in microbiology and immunology. – 1996. – Vol. 216. – P. 39–81.

13. Белоглазов В.А. Антиэндотоксиновый иммунитет и С-реактивный белок у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких с различным иммунным ответом на эндотоксин грамотрицательной флоры / В.А. Белоглазов, Али Мохаммад Таха, А.И. Гордієнко // Імунологія та алергологія. – 2011. – № 4. – С. 53–57.

14. Белоглазов В.А. Реабилитация антиэндотоксинового иммунитета у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / В.А. Белоглазов, Али Мохаммад Таха, А.И. Гордієнко // Імунологія та алергологія. – 2005. – № 2. – С. 17–20.

15. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 №128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». – Київ, 2007. – 146 с.

16. Високочутливий імуноферментний метод кількісного визначення змісту С-реактивного білка в крові: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 139 / А.І. Гордієнко, В.О. Білоглазов, А.А. Бакова. – Київ, УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ, 2010. – 4 с.

17. Патент України 70193 А. Спосіб визначення антитіл до ліпополісахаридів грамотрицательних бактерій / Гордієнко А.І., Білоглазов В.О. – Заявл. 29.12.2003; Опубл. 15.09.2004. – Бюл. №9.

18. Mainardi T. *Complementary and alternative medicine: herbs, phytochemicals and vitamins and their immunologic effects* / T. Mainardi, S. Kapoor, L. Bielory // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2009. - Vol. 123, № 2. - P. 283-294.

19. Valerio L.G.Jr. *Toxicological aspects of the South American herbs cat's claw (Uncaria tomentosa) and Maca (Lepidium meyenii): a critical synopsis* / L.G.Jr. Valerio, G.F. Gonzales // *Toxicol Rev.* - 2005. - Vol. 24, № 1. - P.11-35.

20. *Uncaria tomentosa aqueous-ethanol extract triggers an immunomodulation toward a Th2 cytokine profile* / A. Domingues, A. Sartori, L.M. Valente [e.a.] // *Phytother Res.* - 2011. - Vol.25, № 8. - P. 1229-1235.

21. *Prevention of experimental diabetes by Uncaria tomentosa extract: Th2 polarization, regulatory T cell preservation or both?* / A. Domingues, A. Sartori, M.A. Golim [e.a.] // *J. Ethnopharmacol.* - 2011. - Vol.137, № 1. -P. 635-642.

22. *Immunomodulating and antiviral activities of Uncaria tomentosa on human monocytes infected with Dengue Virus-2* / S.R. Reis, L.M. Valente, A.L. Samprai [e.a.] // *Int. Immunopharmacol.* - 2008. - Vol.8, № 3. - P. 468-476.

23. Lamm S. *Persistent response to pneumococcal vaccine in individuals supplemented with a novel water soluble extract of Uncaria tomentosa, C-Med-100* / S. Lamm, Y. Sheng, R.W. Pero // *Phytomedicine.* - 2001. - Vol.8, № 4. - P. 267-274.

Резюме

Білоглазов В.О., Алі Мохамад Таха. *Якість життя хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів, системне запалення та антитільна відповідь на ендотоксин: вплив імунорекції екстрактами Uncaria tomentosa.*

Мета дослідження: вивчити у хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) вплив загальних субтипів антитільної відповіді на ендотоксин (ЕТ) грамнегативної флори на показники якості життя та ефективність корекції дисбалансу антиендотоксिनного імунітету екстрактами *Uncaria tomentosa* (UT). 68 хворих, що знаходились на базисній терапії ХОЗЛ згідно з наказом МОЗ України №128 були включені в це дослідження. В залежності від інтенсивності антитільної відповіді на ЕТ по рівню анти-ЕТ-IgG хворі на ХОЗЛ були розподілені на дві групи. У 1-шу групу було включено 36 пацієнтів, які мали низький рівень анти-ЕТ-IgG ($2 \text{ d} < \text{Me} \pm \text{m}$) - антитільні ЕТ гіпореспондери. Другу групу склали - 32 хворих на ХОЗЛ з нормальним або підвищеним рівнем анти-ЕТ Ig G (антитільних нормо- та гіперреспондери) Було також обстежено 30 здорових осіб. В залежності від лікування ХОЗЛ всі пацієнти були рандомізовані на 4 групи. У 1 А та 2 А групи були включені 18 пацієнтів гіпореспондерів по ЕТ і 16 нормо-гіперреспондерів, які отримували тільки базисне лікування ХОЗЛ (контрольні групи); 1 Б та 2 Б групи були включені 18 пацієнтів антитільних гіпореспондерів по ЕТ і 16 нормо та гіперреспондерів, які отримали комбіноване лікування - базисне лікування ХОЗЛ плюс екстракт UT 180 мг щодня протягом одного місяця. Якість життя визначали по респіраторному опитувальнику університету Святого Георгія, Лондон (St George Respiratory Questionnaire-C - SGRQ-C). Рівні анти-ЕТ антитіл, С-реактивного білка (СРБ) методом імуноферментного аналізу

до лікування і після лікування (спостереження для груп контролю). Показники рівня симптомів, активності, впливу та загального, концентрація СРБ у сироватці крові були значно вищими, а обсяг форсованого видиху за 1 секунду було значно менше у хворих в 1 групі хворих на ХОЗЛ ніж у хворих 2 групи. Після комбінованого лікування зареєстровано зменшення показників симптомів, впливу та загального за опитувальником SGRQ-C і рівня СРБ, та достовірне збільшення анти-ЕТ Ig A, G, M тільки в групі 1 Б хворих на ХОЗЛ. Це дослідження демонструє відносну безпеку і позитивний вплив імунорекції UT у хворих на ХОЗЛ, що є антитільними гіпореспондерами на ЕТ.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легенів, антиендотоксिनний імунітет, імунорекція, екстракт *Uncaria tomentosa*.

Резюме

Білоглазов В.А., Али Мохамад Таха. *Качество жизни больных хроническими обструктивными заболеваниями легких, системное воспаление и антительный ответ на эндотоксин: влияние иммунорекции экстрактами Uncaria tomentosa.*

Целью исследования было изучить у больных ХОЗЛ влияние общих субтипов антительного ответа на эндотоксин (ЭТ) грамнегативной флоры на показатели качества жизни и эффективность коррекции дисбаланса антиэндотоксिनного иммунитета экстрактами *Uncaria tomentosa* (UT). 68 больных, находящихся на базисной терапии ХОЗЛ согласно приказу МОЗ Украины №128, были включены в это исследование. В зависимости от интенсивности антительного ответа на ЭТ по уровню анти-ЭТ-IgG больные ХОЗЛ были разделены на две группы. В 1-ю группу были включены 36 пациентов, которые имели низкий уровень анти-ЭТ-IgG ($2 \text{ d} < \text{Me} \pm \text{m}$) - антительные ЭТ гипореспондеры. Вторую группу составили - 32 больных ХОЗЛ с нормальным или повышенным уровнем анти-ЭТ Ig G (антительные нормогиперреспондеры). Была также обследована группа из 30 здоровых лиц. В зависимости от лечения ХОЗЛ все пациенты были рандомизированы на 4 группы. В 1 А и 2 А группы были включены 18 пациентов гипореспондеров по ЭТ и 16 нормогиперреспондеров, которые получали только базисное лечение ХОЗЛ (контрольные группы); в 1 Б и 2 Б группы были включены 18 пациентов антительных ЭТ гипореспондеров и 16 нормо- и гиперреспондеров, которые получили комбинированное лечение - базисное лечение ХОЗЛ плюс экстракт UT 180 мг ежедневно в течение одного месяца. Качество жизни определяли по респираторным опросникам университета Святого Георгия, Лондон (St George Respiratory Questionnaire-C - SGRQ-C), уровни анти-ЭТ антител, С-реактивного белка (СРБ) методом иммуноферментного анализа до лечения и после лечения (наблюдения для контрольных групп). Показатели уровня симптомов, активности, влияния и общие, уровни СРБ были значительно выше, а объем форсированного выдоха за 1 секунду был значительно меньше у больных в 1 группе больных ХОЗЛ, чем в группе 2. После комбинированного лечения зарегистрировано уменьшение показателей симптомов, влияние и общего по опроснику SGRQ-C б а также СРБ и достоверное увеличение и анти-ЭТ Ig A, G, M только в группе 1 Б больных ХОЗЛ. Данное исследование демонстри-

рует относительную безопасность и позитивное влияние иммунокоррекции УТ больных ХОЗЛ антительных гипореспондеров по ЭТ.

Ключовые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, антиэндотоксиновый иммунитет, иммунорекция, экстракт *Uncaria tomentosa*.

Summary

Biloglazov V.O., Ali Mochamad Tasha. *Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary diseases, systemic inflammation and antibody responses to endotoxin: immunomodulatory actions by Uncaria tomentosa extracts.*

The aim was to study the effect of COPD patients of common subtypes of the antibody response to Gram-negative flora endotoxin (ET) on quality of life and efficiency correction of antiendotoxin immunity imbalance by extracts *Uncaria tomentosa* (UT). 68 COPD patients undergoing COPD protocol therapy were enrolled in this investigations. According levels of anti-ET-IgG COPD patients were divided into two groups. 1st group were included 36 patients which have got lower levels of anti-ET-IgG ($2\delta Me \pm m$) - antibody ET hyporesponders. 2nd groups – 32 patients have got normal or increased anti-ET Ig G levels (antibody ET normohyperresponders). 30 healthy donors were studied also. According complimentary treatment by UT extract all COPD patients were randomized into 4 groups. 1 A and 2 A were included 18 hyporesponders patients and 16 antibody ET normohyperresponders which obtained treatment correspondingly COPD treatment protocol (control groups); 1 B and 2 B were included 18 hyporesponders patients and 16 antibody ET normohyperresponders which received combined treatment - protocol treatment plus 180 mg daily by COPD patients extract during one month. Quality of life scores were assessment by the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ-C), levels of antiendotoxin antibodies (anti-ET), C-reactive protein (CRP) were investigated by ELISA test. Symptoms, activity, impact and common scales, levels of CRP were significantly higher but forced expiratory volume in one second were significantly less among 1st group COPD patients. After treatment with UT in combination with protocol COPD treatment symptoms, impact and common scales of SGRQ-C, levels of CRP were reduced and anti-ET Ig A, G, M only in 1 B group COPD patient. This study demonstrates relative safety and benefit of immunomodulatory actions by UT in COPD patients with antibodies hyporesponder to ET.

Key words: chronic obstructive pulmonary diseases, antiendotoxin immunity, immunomodulatory actions.

Рецензент: д.мед.н., проф. И.В. Лоскутова

УДК 616.72 – 002.72: 579.01.8:616-097. 575

СОСТОЯНИЕ МУКОЗАЛЬНОГО АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ИММУНИТЕТА И С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АТРИТОМ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГАСТРОПАТИЕЙ

В.А. Белоглазов, А.В. Петров, К.В. Абрамова, А.И. Гордиенко
ГУ «Крымский государственный медицинский университет
имени С.И. Георгиевского» (Симферополь)

Введение

Несмотря на достижения современной медицины, разработку и внедрение в практику новых болезньюмодифицирующих препаратов, схем лечения и методов реабилитации больных ревматоидным артритом (РА), в связи с резистентным болевым синдромом продолжают широко использоваться нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [2]. НПВП наряду с положительными эффектами обладают рядом побочных эффектов. Одним из наиболее распространённых является поражение мукозального барьера гастроуденальной зоны, развитие НПВП-индуцированной гастропатии (НПВП-ГП), что может создавать условия для избыточной транслокации эндотоксина (ЭТ) грамнегативной флоры кишечника в порталный кровоток и являться важнейшим фактором самоподдержания хронического воспаления [7,10,12]. Как известно, одним из наиболее чувствительных маркеров, отражающим воспалительную реакцию организма является С реактивный белок (СРБ) [8,9].

В связи с этим целью настоящей работы было изучение состояния мукозального антиэндотоксинового (анти-ЭТ) иммунитета и содержания СРБ у больных РА на фоне НПВП-ГП.

Материалы и методы исследований

Для достижения поставленной цели, обследовано 92 пациента с РА, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении КРУ «КБ им. Н.А. Семашко» г. Симферополя. Среди обследованных больных 12 чел (11%) мужчин, 80 чел (89%) женщин, средний возраст больных - $47 \pm 1,89$ л. Длительность заболевания от 1 года и до 20 лет. Диагноз РА устанавливали по критериям АСР (Американская Коллегия Ревматологов) [1]. Для объективного обследо-