

Ефективність медикаментозної терапії з позицій її впливу на стан системного імунітету у хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень

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

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Стаття присвячена ефективності комплексної терапії із застосуванням фенспіриду та антигомотоксичних препаратів (АГТП) у хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) I–II стадії на підставі дослідження в динаміці особливостей стану імунної системи. Відзначено дисбаланс системного імунітету, що супроводжувався гіперцитокінемією зі зростанням рівня інтерлейкіну-4 та фактора некрозу пухлин.

У роботі представлені патогенетичне обґрунтування та оцінка ефективності диференційованого застосування фенспіриду і АГТП у комплексному лікуванні хворих із загостренням ХОЗЛ I–II стадії залежно від типу імунних порушень.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, імунний статус, фенспірид, антигомотоксичні препарати.

Значна поширеність хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), недостатня ефективність наявних методів лікування і профілактики визначають ХОЗЛ як одну з найактуальніших проблем у сучасній клінічній пульмонології, що зумовлює необхідність вивчення механізмів розвитку цього захворювання та пошуку ефективних способів лікування [1, 3].

Унаслідок токсичної дії політантів та інфекційних збудників на дихальні шляхи відбувається морфофункціональна перебудова мукоциліарного апарату, порушення неспецифічного захисту і дисрегуляція імунної відповіді, що зумовлює виникнення хронічного запалення і малозворотної бронхообструкції [2, 4]. У зв'язку з цим у патогенетичній терапії ХОЗЛ є доцільним застосування препаратів, які мають імуномодулювальні властивості. У якості таких лікарських засобів можливе використання фенспіриду та антигомотоксичних препаратів (АГТП).

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на ХОЗЛ I–II стадії у фазі загострення шляхом застосування фенспіриду та АГТП на основі дослідження їхнього впливу на стан системного імунітету.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У динаміці обстежено 99 хворих на ХОЗЛ I–II стадії у фазі загострення. Усі обстежені 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 р., проводили відбір хворих і визначали ступінь важкості захворювання. Усі пацієнти із ХОЗЛ були розподілені за стадіями: I ст. – 15 (15,2%) хворих і II ст. – 84 (84,8%) хворих. У дослідженні не брали участі хворі, у яких були виявлені важкі супутні захворювання, що могли б вплинути на результати дослідження.

Усі хворі були рандомізовані за допомогою методу випадкових чисел на групу порівняння і 3 клінічні групи. Кон-

трольну групу склали 30 практично здорових осіб.

У групу порівняння увійшли 20 пацієнтів (середній вік склав $56,4 \pm 2,5$ року, ОФВ₁ становив $67,8 \pm 3,9\%$, приріст ОФВ₁ склав $7,2 \pm 2,1\%$), яким проводили терапію згідно із стандартами. Залежно від призначеного лікування було сформовано 3 основні клінічні групи, які не розрізнялись за основними характеристиками:

I клінічну групу склали 26 пацієнтів, яким на тлі стандартної терапії призначали як протизапальний засіб фенспірид у добовій дозі 160 мг (двічі по 80 мг).

У II клінічну групу увійшли 25 обстежених, яким на тлі стандартної терапії призначали лімфоміозот у поєднанні з мукозою композитум.

III клінічну групу склали 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.

Тривалість лікування та спостереження хворих в усіх клінічних групах становила 3 тиж.

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

Цитоімунофлуоресцентним методом визначали популяції та субпопуляції лімфоцитів (Лф) у периферійній крові – CD3⁺-Лф (Т-клітини), CD4⁺-Лф (Т-хелпери), CD8⁺-Лф (Т-цитотоксичні), CD16⁺-Лф (природні кілери), CD22⁺-Лф (В-клітини), CD25⁺-Лф (активовані, які експресують α-ланцюг ІЛ-2). Реакцію бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) проводили з фітогемаглютиніном (ФГА). Фагоцитарну активність нейтрофілів гранулоцитів оцінювали за ступенем поглинання часток латексу з обчисленням фагоцитарного індексу (ФІ) Гамбурга. Концентрацію середньомолекулярної (11-19S) фракції циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали методом диференційованої преципітації у розчині поліетиленгліколю. Сироваткові імуноглобуліни (Ig) G, A та M визначали за методом Mansini та співавторів (1965).

Вміст інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) та фактора некрозу пухлин α (ФНП-α) визначали кількісно-імуноферментним методом. Проведено дослідження у 22 пацієнтів II та III клінічних груп з використанням набору фірми ProCon (Росія).

Ефективність медикаментозної терапії оцінювали в балах за її впливом на основні клінічні симптоми. Ступінь вираженості задишки оцінювали за п'ятибальною шкалою Medical Research Council (0 – немає, 1 – легкий, 2 – середній, 3 – важкий, 4 – дуже важкий), а кашлю та об'єму мокротиння – за чотирибальною шкалою (0 – немає, 1 – легкий, 2 – середній, 3 – важкий ступінь).

Отримані дані обробляли на персональному комп'ютері з використанням ліцензійних програм Microsoft Excel (Microsoft Corp., USA) та Statistica 6.1.478 (Stat Soft, USA).

Середні величини показників системного імунітету, М±м

Показник	Група контролю, n=30	Хворі із ХОЗЛ, n=99
Кількість Лф, 10 ⁹ /л	2,4±0,23	2,1±0,08
CD3 ⁺ -Лф, 10 ⁹ /л	1,6±0,07	1,3±0,06*
CD4 ⁺ -Лф, 10 ⁹ /л	0,86±0,04	0,8±0,04
CD8 ⁺ -Лф, 10 ⁹ /л	0,52±0,03	0,49±0,03
CD4 ⁺ -Лф / CD8 ⁺ -Лф	1,7±0,19	1,6±0,11
CD16 ⁺ -Лф, 10 ⁹ /л	0,46±0,05	0,3±0,012*
CD25 ⁺ -Лф, 10 ⁹ /л	0,59±0,06	0,7±0,05
РБТЛ з ФГА, 10 ⁹ /л	1,7±0,18	1,3±0,07*
ФІ, %	69,8±7,2	60,5±1,1
CD22 ⁺ -Лф, 10 ⁹ /л	0,39±0,04	0,7±0,04*
IgG, г/л	13,8±1,5	8,4±0,18*
IgA, г/л	2,0±0,24	1,4±0,05*
IgM, г/л	0,76±0,02	0,83±0,016
ЦІК, ум. од.	51,7±3,2	60,7±0,45*

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

Таблиця 2

Розподіл хворих у групах залежно від реакції імунної відповіді

Групи хворих	Реакція імунної відповіді					
	Гіперергічна		Гіпоергічна		Окремі імунні порушення	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Порівняння	5	25,0	4	20,0	11	55
I	6	23,1	5	19,2	15	57,7
II	6	24,0	5	20,0	14	56,0
III	6	21,4	7	25	15	53,6
Загальна кількість хворих	23	23,2	21	21,2	55	55,6

Статистичний аналіз проводили параметричними і непараметричними методами із використанням критеріїв Стьюдента (t), Вілкоксона (W), χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих із ХОЗЛ встановлено достовірне збільшення кількості ІЛ-4 та ФНП- α . Так, у пацієнтів II групи їхній рівень становив відповідно 218,2±17,8 пкг/мл та 64,5±4,3 пкг/мл, що в 4,4 і 1,3 разу перевищував значення у групі контролю.

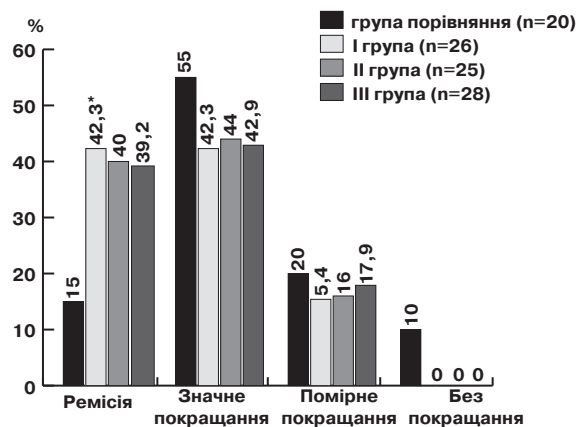
У обстежених III клінічної групи рівні ІЛ-4 та ФНП- α достовірно збільшилися у 6,3 та 1,7 разу відповідно. На тлі активації системної запальної реакції, про що свідчить гіперцитокінемія, відзначали порушення у кількісному складі імунокомпетентних клітин та їхньої функціональної активності (табл. 1).

Аналіз показників системного імунітету у хворих із ХОЗЛ у фазі загострення засвідчив, що найбільш суттєві зміни відбувались у клітинній ланці, зокрема достовірне зменшення популяції CD3⁺-Лф – на 20,1% та CD16⁺-Лф – на 34,8%. Достовірне зниження інтенсивності РБТЛ на 23,5% свідчило про пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів, що в разі зменшення їхньої кількості може негативно позначитись на захисних можливостях організму.

На тлі пригнічення Т-клітинної ланки імунітету спостерігалось збільшення кількості В-лімфоцитів в 1,8 разу (p<0,05), яке супроводжувалось зменшенням їхньої функціональної спроможності – зниженням рівня ІgА на 31,7% (p<0,05) та ІgG – на 39,0% (p<0,05).

Відзначено також вірогідне підвищення ЦІК середнього розміру на 17,4%.

Зважаючи на те, що між вихідними рівнями показників імунного статусу відзначали різновекторну направленість, був проведений додатковий аналіз з умовним виділенням 3 типів реакцій системного імунітету: гіперергічний (5 та більше показників збільшені на $\geq 20\%$), гіпоергічний (5 та більше показників зменшені на $\geq 20\%$), окремі імунні порушення (від 1 до 4 показників зменшені на $\geq 20\%$), що дозво-



Ефективність лікування у групах хворих за клінічною динамікою: * – статистично значуща (p<0,05) відмінність між групою порівняння та клінічними групами за критерієм χ^2

лило розробити диференційований підхід до призначення імунomodulatory терапії (табл. 2).

Оцінювання ефективності медикаментозної терапії проводили з урахуванням стану системного імунітету. Так, застосування фенспіриду було найбільш ефективним у хворих з гіпоергічною реакцією імунної відповіді. У них відзначали суттєве збільшення (на 55,8%) абсолютної кількості Лф, а також на 85,5% CD3⁺-Лф та на 45,0% CD16⁺-Лф. На 92,3% і 96,7% збільшився рівень субпопуляцій CD4⁺-Лф і CD8⁺-Лф відповідно, що в абсолютних значеннях становило (0,75±0,12) 10⁹/л та (0,59±0,12) 10⁹/л. Нормалізація системного імунітету у пацієнтів I групи супроводжувалась найбільш вираженим ослабленням запальних реакцій, що проявлялось достовірним зменшенням інтенсивності задишки, кашлю, виділення мокротиння, а також збільшенням на 19,5% (p<0,05) величини ФЖЄЛ та на 17,1% (p<0,05) ОФВ₁.

У хворих з гіперергічним типом імунної відповіді після застосування комбінації лімфоміозоту та мукози композитум відзначали вірогідне зниження абсолютної кількості Лф на 38,0% (p<0,05) і CD3⁺-Лф – на 50,5% (p<0,05). Також встановлено зниження рівня імунорегуляторних субпопуляцій – CD4⁺-Лф на 51,7% (p<0,05) та CD8⁺-Лф на 39,1% (p<0,05). У пацієнтів II клінічної групи відзначено суттєве покращання показників функції зовнішнього дихання (ФЖЄЛ збільшилась на 16,6%, а ОФВ₁ – на 17,9%), що є свідченням ефективності АГТП.

У пацієнтів I та II груп з окремими імунними порушеннями не виявлено суттєвих позитивних зрушень з боку показників імунного статусу, лише у пацієнтів III групи спостерігалось зростання рівня CD4⁺-Лф на 42,1% (p<0,05) та зниження кількості

CD8⁺-Лф на 15,4% (p<0,05). Відзначені позитивні імунні зрушення у пацієнтів III групи супроводжувались більш значущою регресією клінічних проявів захворювання, а також збільшенням ФЖЄЛ на 16,2% (p<0,05) та ОФВ₁ – на 15,5% (p<0,05).

Клінічну ефективність проведеної терапії визначали методом бальної оцінки на підставі регресії основних симптомів (малюнок).

ВИСНОВКИ

1. З боку показників, що характеризують стан системного імунітету, виявлені різноспрямовані порушення та підвищення у крові рівнів цитокінів – прозапального (ФНП-α) у 1,5 разу та протизапального (ІЛ-4) у 5,3 разу, що є свідченням активності запального процесу у хворих із ХОЗЛ.

2. Найбільшу клінічну ефективність спостерігали у 84,6% хворих після застосування фенспіриду, що було на 14,6% ефективнішим, ніж у групі порівняння (p<0,05), а за досягненням повної клінічної ремісії перевищувала її значення у 2,8 разу (p<0,05). Низьку ефективність застосування фенспіриду отримували лише за умови гіперергічної реакції імунної відповіді. Застосування АГТП у II та III групах було ефективним відповідно у 84,0% та 82,1% хворих із ХОЗЛ, що перевищувало показники контрольної групи на 14,0% та 12,1% відповідно.

3. Отримані дані з оцінювання ефективності проведеного медикаментозного лікування свідчать про доцільність диференційованого підходу до застосування фенспіриду та АГТП у комплексній терапії хворих із ХОЗЛ I–II стадії у фазі загострення з урахуванням типу імунної відповіді.

Эффективность медикаментозной терапии с позиций ее влияния на состояние системного иммунитета у больных с обострением хронического обструктивного заболевания легких П.Ф. Дудка, Д.В. Добрянский, Р.И. Ильницкий, О.И. Бодарецкая

Статья посвящена эффективности комплексной терапии при применении фенспирида и антигомотоксических препаратов (АГТП) у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) I–II стадии на основании исследования в динамике особенностей состояния иммунной системы.

Отмечено дисбаланс системного иммунитета, сопровождавшийся гиперцитокинемией с ростом уровня интерлейкина-4 и фактора некроза опухоли.

В работе представлены патогенетическое обоснование и оценка эффективности дифференцированного применения фенспирида и АГТП в комплексном лечении больных с обострением ХОБЛ I–II стадии в зависимости от типа иммунных нарушений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, иммунный статус, фенспирид, антигомотоксические препараты.

The effectiveness of drug therapy from the standpoint of its impact on the state of systemic immunity in patients with acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease P.F. Dudka, D.V. Dobriansky, R.I. Ilnitsky, O.I. Bodaretskaya

Conducted estimation of effectiveness of complex treatment of patients with exacerbation chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in I–II stages by the fenspiride and homotoxicological medicines is based on the research of immunological values in the dynamics.

The disbalance in immune system which is accompanied with increase of interleukin-4 and tumor necrosis factor-alfa serum levels is marked. It is offered pathophysiological ground and estimation of effectiveness of the differentiated prescription of the fenspiride and homotoxicological medicines in treatment of patients with COPD exacerbation in I–II stages depending on the types of immunological conditions.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, immunological status, fenspiride, homotoxicological medicines.

Сведения об авторах

Дудка Петр Федорович - кафедра внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 02125, г. Киев, ул. П. Запорожца, 26. E-mail: ddoobr@meta.ua

Добрянский Дмитрий Викторович - кафедра внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 02125, г. Киев, ул. П. Запорожца, 26. E-mail: ddoobr@meta.ua

Ильницкий Роман Иванович - кафедра внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 02125, г. Киев, ул. П. Запорожца, 26. E-mail: pulmo@online.ua

Бодарецкая Ольга Ивановна - кафедра внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 02125, г. Киев, ул. П. Запорожца, 26. E-mail: internalmed@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Феценко Ю.И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / Ю.И. Феценко // Украинский пульмонологический журнал. – 2012. – № 2 – С. 6–8.

2. Яшина Л.А. Базисная терапия

больных ХОЗЛ / Л.А. Яшина // Украинский пульмонологический журнал. – 2012. – № 2 – С. 9–11.

3. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2013 [Ел. пєсупс].

4. McKleroy W. Always cleave up your

vention of chronic obstructive pulmonary disease. 2013 [Ел. пєсупс]. Режим доступу: <http://www.goldcopd.org/guidelines-gold-summary-2013.html>.

4. McKleroy W. Always cleave up your

mess: targeting collagen degradation to treat tissue fibrosis [Text] / W. McKleroy, T.H. Lee, K. Atabai // Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. – 2013. – Vol. 304 (11). – P. 709–721.

Статья поступила в редакцию 29.09.2014