

УДК 615.035.1 + 615.036.8

Надійшла 23.04.2016

Д. В. ДОБРЯНСЬКИЙ, П. Ф. ДУДКА, Р. І. ЛЬНИЦЬКИЙ,  
І. П. ТАРЧЕНКО, Н. М. РЕЗНІКОВА (Київ)

## ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ІЗ ЗАГОСТРЕННЯМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця <ddobr@meta.ua>

*Проведено оцінку ефективності застосування фенспіриду та антигомотоксичних препаратів у комбінації із стандартною терапією у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) I–II стадії в період загострення з урахуванням стану реології крові та імунної системи. Порушення реологічної характеристики крові відмічено у 2/3 хворих на ХОЗЛ I–II стадії у фазі загострення. У хворих на ХОЗЛ виявлено три типи реакцій системного імунітету: гіперергічний (5 показників та більше збільшені на ? 20 %), гіпоергічний (5 показників та більше зменшені на ? 20 %), деякі імунні порушення (від 1 до 4 показників зменшені на ? 20 %), що дозволяє диференційовано проводити терапію фенспіридом і антигомотоксичними препаратами.*

**Ключові слова:** імунітет, реологія крові, фенспірид, антигомотоксичні препарати, хронічне обструктивне захворювання легень.

**Вступ.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є третьою основною причиною смерті в світі та найактуальнішою проблемою клінічної пульмонології [7, 10, 12].

Нині відомо, що в основі патогенезу ХОЗЛ лежить персистуюче запалення бронхів та паренхіми легень у відповідь на надходження до легені полютантів [7, 10]. Провідною причиною розвитку хронічного запалення є дисбаланс в роботі імунної системи [6, 11]. Зміни імунної реактивності можуть мати різні спрямування та зумовити прогресування захворювання і загострення у хворих на ХОЗЛ [1, 3].

Отримані результати сучасних досліджень свідчать про розвиток вже на ранніх стадіях ХОЗЛ різноманітних структурних змін: потовщення стінки дихальних шляхів, бронхоектазів, емфіземи легень, які збільшують ризик несприятливих подій, що потребує комплексної фармакотерапії і реабілітації на основі персоналізованого підходу [8].

У зв'язку з цим у комплексній терапії загострення ХОЗЛ є патогенетично доцільним застосування фенспіриду та антигомотоксичних препаратів (АГт П) [9].

**Мета дослідження** – оцінка ефективності лікування хворих на ХОЗЛ I–II стадії у фазі загострення із застосуванням фенспіриду і АГт П.

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

Усіх хворих рандомізовано за методом випадкових чисел на групу порівняння і три клінічні групи. Контрольну групу становили 30 практично здорових. Тривалість дослідження в усіх клінічних групах становила 3 тиж.

До групи порівняння увійшло 20 хворих, яким проводили терапію згідно із стандартами [4]. Залежно від призначеного лікування сформовано три клінічні групи, які суттєво не різнились за основними характеристиками: I група – 26 хворих, яким на фоні стандартної терапії призначали як протизапальний засіб фенспірид у добовій дозі 160 мг (2 рази по 80 мг); II група – 25 обстежених, яким на фоні стандартної терапії призначали лімфоміозот у поєднанні з мукозою композитум; III група – 28 хворих, яким на фоні стандартної терапії без застосування протизапальних та секретолітичних засобів призначали комбінацію препаратів: Лімфоміозот<sup>®</sup>, ехінацея композитум С, Траумель С та Бронхаліс Хель<sup>®</sup>.

Показники в'язкості крові визначали на ротацийному віскозиметрі з вільно-плаваючим циліндром системи В. Н. Захарченка (1971). Графоаналітичним методом розраховували величину уявної в'язкості крові ( $\eta_a$ , мПа · с) та величину внутрішньої в'язкості еритроцитів ( $\eta_{вн.}$ , мПа · с) при швидкості зміщення  $1\text{с}^{-1}$  і  $5\text{с}^{-1}$ . У кесонівських координатах визначали межу току крові ( $\tau_0$ , мПа) та коефіцієнт агрегації еритроцитів ( $KA_{ep}$ , мПа ·  $10^{-5}$ ). Венозне гематокритне число (Ht) досліджували на мікроцентрифузі, отримані дані виражали у відсотках.

Цитоімунофлуоресцентним методом визначали популяції та субпопуляції лімфоцитів (Лф) у периферичній 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  $\alpha$ -ланцюг ІЛ-2). Реакцію бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) проводили з фітогемаглютиніном (ФГА). Фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів оцінювали за ступенем поглинання часток латексу з обчисленням фагоцитарного індексу (ФІ) Гамбурга. Досліджували концентрацію середньомолекулярної (11–19S) фракції циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) методом диференційованої преципітації в розчині поліетиленгліколю. Сироваткові імуноглобуліни (Ig) класу G, A та M визначали за методом Манчіні (1965).

Ефективність медикаментозної терапії визначали в балах за її впливом на основні клінічні симптоми. Ступінь вираженості задишки оцінювали за п'ятибальною шкалою «Medical Research Council» [Гавр].

Статистичний аналіз проводили параметричними і непараметричними методами з використанням критеріїв Стьюдента ( $t$ ), Уїлкоксона ( $W$ ),  $\chi^2$  та визначення коефіцієнта кореляції Пірсона [2].

**Результати та їх обговорення.** Порушення показників реології крові виявлено у 73,7 % хворих на ХОЗЛ I–II стадії у фазі загострення, з них у 32,3 % спостерігали їх зростання в 1,5 рази порівняно з контрольною групою.

Зазначене достовірне підвищення гематокритного числа негативно позначилося на реологічній характеристиці крові. Підтвердженням цього було збільшення (порівняно із здоровими особами)  $\eta_{вн.}$  на 13,4 % ( $P < 0,001$ ) та  $\eta_a$  на 19,2 % ( $P < 0,001$ ) за швидкості зміщення  $1\text{с}^{-1}$  (що відповідає швидкості кровотоку в капілярах). Достовірне збільшення  $KA_{ep}$  на 30,4 % ( $P < 0,05$ ) свідчило про підвищену здатність еритроцитів до агрегації та оклюзії їх конгломератами мікроциркуляторного русла.

У хворих на ХОЗЛ під час загострення спостерігали порушення у кількісному складі імунокомпетентних клітин та їх функціональної активності (табл. 1).

При аналізі показників системного імунітету у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення виявлено найбільш виражені зміни в 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 їх кількості може негативно вплинути на захисні можливості організму.

На фоні пригнічення Т-клітинної ланки імунітету спостерігали збільшення кількості В-лімфоцитів у 1,8 рази ( $P < 0,05$ ), яке супроводжувалося зменшенням їх функціональної спроможності – зниженням рівня IgA на 31,7 % ( $P < 0,05$ ) та IgG на 39 % ( $P < 0,05$ ).

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

Показник	Група контролю ( $n = 30$ )	Хворі на ХОЗЛ ( $n = 99$ )
Кількість Лф, $10^9$ в 1 л	$2,40 \pm 0,23$	$2,10 \pm 0,08$
CD3 <sup>+</sup> -Лф, $10^9$ в 1 л	$1,60 \pm 0,07$	$1,30 \pm 0,06^*$
CD4 <sup>+</sup> -Лф, $10^9$ в 1 л	$0,86 \pm 0,04$	$0,80 \pm 0,04$
CD8 <sup>+</sup> -Лф, $10^9$ в 1 л	$0,52 \pm 0,03$	$0,49 \pm 0,03$
CD4 <sup>+</sup> -Лф / CD8 <sup>+</sup> -Лф	$1,70 \pm 0,19$	$1,60 \pm 0,11$
CD16 <sup>+</sup> -Лф, $10^9$ в 1 л	$0,46 \pm 0,05$	$0,300 \pm 0,012^*$
CD25 <sup>+</sup> -Лф, $10^9$ в 1 л	$0,59 \pm 0,06$	$0,70 \pm 0,05$
РБТЛ з ФГА, $10^9$ в 1 л	$1,70 \pm 0,18$	$1,30 \pm 0,07^*$
Фагоцитарний індекс, %	$69,8 \pm 7,2$	$60,5 \pm 1,1$
CD22 <sup>+</sup> -Лф, $10^9$ в 1 л	$0,39 \pm 0,04$	$0,70 \pm 0,04^*$
IgG, г/л	$13,8 \pm 1,5$	$8,40 \pm 0,18^*$
IgA, г/л	$2,00 \pm 0,24$	$1,40 \pm 0,05^*$
IgM, г/л	$0,76 \pm 0,02$	$0,830 \pm 0,016$
ЦІК, ум. од.	$51,7 \pm 3,2$	$60,70 \pm 0,45^*$

\*Статистично достовірна ( $P < 0,05$ ) різниця між групою контролю та клінічними групами хворих.

Визначене достовірне підвищення кількості ЦІК середнього розміру на 17,4 % може супроводжуватися їх фіксацією у судинній стінці і бути одним з чинників дестабілізації гемостазу.

Зважаючи на те, що між вихідними рівнями показників імунного статусу спостерігали різновекторну спрямованість, ми провели додатковий аналіз з умовним виділенням трьох типів реакцій системного імунітету: гіперергічного (5 показників та більше збільшені на  $\geq 20$  %), гіпоергічного (5 показників та більше зменшені на  $\geq 20$  %), деяких імунних порушень (від 1 до 4 показників зменшені на  $\geq 20$  %), що дозволило розробити диференційований підхід до призначення імуномодулюючої терапії (табл. 2).

Таблиця 2. Розподіл хворих залежно від реакції імунної відповіді

Група	Реакція імунної відповіді					
	гіперергічна		гіпоергічна		деякі імунні порушення	
	абс. од.	%	абс. од.	%	абс. од.	%
Порівняння	5	25	4	20	11	55
I	6	23,1	5	19,2	15	57,7
II	6	24	5	20	14	56
III	6	21,4	7	25	15	53,6
Загальна кількість хворих	23	23,2	21	21,2	55	55,6

Гіперцитокінемія і зазначені імунні порушення відображають активність запальних реакцій, які негативно впливають на стан мікроциркуляторного русла. Разом з тим погіршення мікроциркуляції спричинює прогресування тканинної гіпоксії, що знижує резистентність і функціональну активність імунних клітин та погіршує їх доступ до вогнища запалення.

Оцінка ефективності лікарських засобів щодо зменшення гемореологічних порушень свідчить, що найефективнішим засобом є фенспірид. Так, у хворих I групи відмічено максимальне наближення середніх значень показників реології крові до рівня здорових:  $KA_{ep}$  знизився на 37,4 % ( $P < 0,05$ ),  $\eta_{вн}$  при швидкості зміщення  $1c^{-1}$  зменшилась на 22,8 % ( $P < 0,05$ ), а при швидкості зміщення  $5c^{-1}$  – на 23,9 % ( $P < 0,05$ ). Застосування АГТП – Лімфоміозоту® і мукози композитум у хворих II групи сприяло зниженню переважно  $\eta_a$  та  $\eta_{вн}$  при швидкості зміщення  $1c^{-1}$  (на 16,7 % та 12,9 %) ( $P < 0,05$ ), а призначення Лімфоміозоту®, Траумелю С, ехінацеї композитум С і Бронхалісу Хель® хворим III групи забезпечило пере-

важне зниження  $\tau_0$  на 33,7 % ( $P < 0,05$ ) та  $\eta_{\text{вн.}}$   $1\text{с}^{-1}$  на 14 % ( $P < 0,05$ ), що свідчило про нижчу ефективність АГТП.

Ефективність медикаментозної терапії оцінювали також з урахуванням стану системного імунітету. Так, застосування фенспіриду було найефективнішим у хворих з гіпоергічною реакцією імунної відповіді. У них спостерігали суттєве збільшення (на 55,8 %) абсолютної кількості Лф, а також на 85,5 %  $\text{CD3}^+$ -Лф та на 45 %  $\text{CD16}^+$ -Лф. На 92,3 і 96,7 % збільшився рівень субпопуляцій  $\text{CD4}^+$ -Лф і  $\text{CD8}^+$ -Лф, що в абсолютних значеннях становило  $(0,75 \pm 0,12) \cdot 10^9$  в 1 л та  $(0,59 \pm 0,12) \cdot 10^9$  в 1 л. Нормалізація системного імунітету у хворих I групи супроводжувалась найбільш вираженим послабленням запальних реакцій, що проявлялось у достовірному зменшенні інтенсивності задишки, кашлю, виділення харкотиння, а також збільшенням на 19,5 % ( $P < 0,05$ ) величини форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) та на 17,1 % ( $P < 0,05$ )  $\text{ОФВ}_1$ .

У хворих з гіперергічним типом імунної відповіді після застосування комбінації лімфоміозоту та мукози композитум спостерігали достовірне зниження абсолютної кількості Лф на 38 % ( $P < 0,05$ ) і  $\text{CD3}^+$ -Лф на 50,5 % ( $P < 0,05$ ). Також встановлено зниження рівня імунорегуляторних субпопуляцій –  $\text{CD4}^+$ -Лф на 51,7 % ( $P < 0,05$ ) і  $\text{CD8}^+$ -Лф на 39,1 % ( $P < 0,05$ ). У хворих II групи відмічено суттєве покращання показників функції зовнішнього дихання (ФЖЄЛ збільшилась на 16,6 %, а  $\text{ОФВ}_1$  – на 17,9 %), що свідчить про ефективність АГТП.

У хворих I та II груп з деякими імунними порушеннями не виявлено суттєвих позитивних зрушень показників імунного статусу, лише у хворих III групи спостерігали збільшення рівня  $\text{CD4}^+$ -Лф на 42,1 % ( $P < 0,05$ ) і зниження кількості  $\text{CD8}^+$ -Лф на 15,4 % ( $P < 0,05$ ). Відмічені позитивні імунні зрушення у хворих III групи супроводжувались більш значущою регресією клінічних проявів захворювання, а також збільшенням ФЖЄЛ на 16,2 % ( $P < 0,05$ ) і  $\text{ОФВ}_1$  – на 15,5 % ( $P < 0,05$ ).

**Висновок.** Позитивний вплив на клінічний перебіг, а також на реологічні порушення крові та стан імунної системи свідчать про ефективність диференційованого застосування фенспіриду і антигомотоксичних препаратів у комплексній терапії хворих на ХОЗЛ I–II стадії у фазі загострення з урахуванням типу імунної відповіді.

#### Список літератури

1. Гуменюк М. І. Маркери системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // Укр. пульмонолог. журн. – 2014. – № 3. – С. 33–36.
2. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морин, 2000. – 320 с.
3. Матвієнко Ю. О. Біомаркери та їх місце у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень // Астма та алергія. – 2016. – № 3. – С. 27–33.
4. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень»: [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://document.ua/pro-zatverdzhennja-ta-vprovadzhennja-mediko-tehnologichnih-d-doc166218.html>.
5. Новиков Д. К., Смирнова О. В. Иммунологические фенотипы хронической обструктивной болезни лёгких: перспективы иммунокоррекции // Вестн. ВГМУ. – 2014. – № 4. – С. 102–109.
6. Рекалова О. М. Особливості системного імунітету у хворих із загостренням хронічного обструктивного захворювання легень в залежності від статусу паління // Астма та алергія. – 2016. – № 2. – С. 21–28.
7. Феценко Ю. І. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (національна угода) // Укр. пульмонолог. журн. – 2013. – № 3. Додаток. – С. 7–12.
8. Феценко Ю. І. Нові підходи до діагностики та лікування бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень // Астма та алергія. – 2016. – № 4. – С. 39–44.
9. Яшина Л. А. Результаты мультицентрового исследования шестимесячного применения фенспірида у больных ХОЗЛ // Укр. пульмонолог. журн. – 2010. – № 1. – С. 14.
10. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) [Електронний ресурс]. – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2015. – 80 р. – Режим доступу: <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.

11. *Ishii T., Kida K.* Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2014. – Vol. 20, N 2. – P. 138–145.
12. *Leivseth L., Brumpton B. M., Nilsen T. I.* et al. GOLD classifications and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: the HUNT Study, Norway // *Thorax*. – 2013. – Vol. 68, N 10. – P. 914–921.

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЁГКИХ

*Д. В. Добрянский, П. Ф. Дудка, Р. И. Ильницький, И. П. Тарченко, Н. М. Резникова (Киев)*

Проведена оценка эффективности применения фенспирида и антигомтоксических препаратов в комбинации со стандартной терапией больных с хроническим обструктивным заболеванием лёгких (ХОБЛ) I–II стадии в период обострения с учётом состояния реологии крови и иммунной системы. Нарушение реологических характеристик крови отмечено у 2/3 больных ХОБЛ I–II стадии в фазе обострения. У больных ХОБЛ выявлены три типа реакций системного иммунитета: гиперергическая (5 показателей и более увеличены на ? 20 %), гипоергическая (5 показателей и более уменьшены на ? 20 %), некоторые иммунные нарушения (от 1 до 4 показателей уменьшены на ? 20 %), что позволяет дифференцированно проводить терапию фенспиридом и антигомтоксическими препаратами.

**Ключевые слова:** иммунитет, реология крови, фенспирид, антигомтоксические препараты, хроническое обструктивное заболевание лёгких.

#### THE EFFECTIVENESS OF COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*D. V. Dobrianskyi, P. F. Dudka, R. I. Ilynytskyi, I. P. Tarchenko, N. M. Reznikova (Kyiv, Ukraine)*

Bogomolets National Medical University

This article provides an assessment of the effectiveness of fenspiride and antihomotoxic drugs in combination with standard therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) stage I–II with acute exacerbation taking into account the rheology of blood and immune system. Violation of the rheological properties of blood in 2/3 patients with COPD stage I–II in the acute phase was observed. There are three types of reactions of systemic immunity: hyperergic (5 or more indicators increased by ? 20 %), hypoergic (5 or more indicators reduced by ? 20 %) and certain immune disorders (1 to 4 indicators reduced by ? 20 %) In patients with COPD were identified, that allows to carry out differentiated therapy with fenspiride and antihomotoxic drugs.

**Key words:** immunity, blood rheology, fenspiride, antihomotoxic drugs, COPD.