



І.Я. Господарський, Л.А. Гришук, Т.В. Бойко

Тернопільський національний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського

## Можливості повторного застосування β-глюканів у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та порівняльна ефективність повторних курсів лікування

**Мета роботи** — вивчити ефективність та безпечність повторних курсів застосування β-глюканів у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

**Матеріали та методи.** Обстежено 42 пацієнтів з ХОЗЛ, які мали від 2 до 4 клінічних загострень протягом попереднього року і були рандомізовані на 2 групи. Тяжкість перебігу, частоту загострень, стратифікацію симптомів і вимірювання показників зовнішнього дихання проводили відповідно до рекомендацій GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Показники клітинного імунітету визначали за кластерами диференціювання на клітинах венозної крові за допомогою проточного цитофлюориметра Beckman Coulter. Пацієнти 1-ї групи (22 хворих) отримували препарати тіотропію і стандартне лікування загострень відповідно до протоколу лікування ХОЗЛ. 20 осіб 2-ї групи на початку спостереження додатково отримали «Імунсил D3» («Нутрімед», Україна) по 1 капсулі 2 рази на день протягом 1 міс. 16 пацієнтам з 2-ї групи через 1 рік повторно застосували β-глюкани по 1 капсулі 2 рази на день протягом 1 міс — вони увійшли до 3-ї групи.

**Результати та обговорення.** Призначення препарату β-глюканів забезпечило збільшення кількості клітин з активністю натуральних кілерів ( $p < 0,05$ ) і клітин моноцитарно-макрофагального ряду ( $CD14^+$ ,  $p < 0,05$ ), а також сприяло відновленню імунорегуляторного індексу ( $p < 0,05$ ). Повторне застосування препарату β-глюканів протягом 1 міс дало більш виражений ефект, ніж навіть у пацієнтів 2-ї групи ( $p < 0,05$ ).

Відповідно до опитувальника САТ (COPD Assessment test), у 1-й (контрольній) групі спостерігалася також тенденція до потяжчання — погіршення показника тяжкості у 5 пацієнтів. У той же час у хворих, лікованих β-глюканами, індекс САТ погіршився лише в 1 хворого. У випадку повторного застосування імуностимулятора через 1 рік (3-я група) індекс САТ не погіршився у жодного з пацієнтів.

Найважливішим результатом застосування імуностимулюючої терапії стало зменшення частоти загострень з  $2,6 \pm 0,5$  протягом попереднього року до  $1,8 \pm 0,4$  після одномісячного курсу лікування β-глюканами ( $p > 0,05$ ). Повторне використання імуностимулятора сприяло вже достовірному скороченню кількості загострень — до  $(1,2 \pm 0,2)$  разу протягом року ( $p < 0,05$ ).

Необхідність у застосуванні антибіотиків у хворих, пролікованих β-глюканами, зменшилася з  $2,3 \pm 0,3$  до  $1,1 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ) курсу антибіотикотерапії за рік. При повторному призначенні через 1 рік потреба у застосуванні антибіотиків зменшилася до  $0,8 \pm 0,2$  курсу на рік.

**Висновки.** Призначення β-глюканів забезпечило збільшення кількості клітин з активністю натуральних кілерів і клітин моноцитарно-макрофагального ряду, а також сприяло відновленню імунорегуляторного індексу. Застосування β-глюканів протягом 1 міс супроводжувалося зменшенням числа загострень ХОЗЛ і достовірно зменшувало потребу в антибіотиках у пацієнтів з ХОЗЛ. При цьому повторне призначення β-глюканів було клінічно та імунологічно більш ефективним.

### Ключові слова

Хронічне обструктивне захворювання легень, імунітет, лікування, β-глюкани, імуностимулятори.

**Х**ронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — хвороба, яка найчастіше розвивається у курців з тривалим стажом куріння, здебільшого — 10—20 пачко-років. Пацієнт найчастіше звертається до лікаря за наявності кашлю і задишки, які часто супроводжуються свистячим диханням із виділенням в'язкого харкотиння. Останнє виділяється спочатку в невеликій кількості, здебільшого зранку, а при загострення його кількість різко зростає, воно часто набуває жовтого чи зеленого кольору [1, 8].

Найпершим симптомом, який переважно з'являється після 40—45 років, є кашель. У значній кількості пацієнтів починають виникати повторні затяжні епізоди респіраторних інфекцій, ефективне лікування яких потребує застосування антибактеріальних засобів. Такі епізоди як самі хворі, так і сімейні лікарі спочатку не пов'язують з єдиним захворюванням. Характерно, що частота таких епізодів корелює з прогресуванням хвороби.

Задишка, що з'являється на перших етапах лише при фізичному навантаженні, починає турбувати пацієнта переважно на 5—7 років пізніше, ніж появи кашлю. Проте в частині випадків можливий початок захворювання із задишки чи практично одночасна поява кашлю і задишки [1].

Більшість пацієнтів не лише в Україні, а й у світі, вперше звертаються до лікаря вже зі сформованою клінічною картиною захворювання, що значною мірою впливає на можливість ефективного лікування та прогноз захворювання. Це також зумовлено недостатньо активним виявленням ХОЗЛ на ранніх етапах хвороби. За даними МОЗ України, менше 4 % дорослого населення країни мають ХОЗЛ, але відповідно до епідеміологічних прогнозів (з урахуванням частоти ХОЗЛ у світі та кількості курців в Україні) кількість пацієнтів має становити не менше ніж 15—20 % дорослого населення, тобто з кожних п'яти пацієнтів діагноз своєчасно встановлюють лише в одного. Очікувана середня тривалість життя пацієнта з ХОЗЛ після встановлення другої групи інвалідності становить 5—6 років [1, 8].

Відповідно до міжнародних і національних клінічних настанов і рекомендацій при виборі тактики лікування хворих на ХОЗЛ зазвичай керуються кількома основними принципами:

- мінімізація (за можливості — повне усунення) чинників, що спричиняють прогресування хвороби, насамперед тютюнокуріння;
- у фазі загострення ХОЗЛ — якнайшвидша ліквідація запального процесу в бронхах, поліпшення бронхіальної прохідності, відновлення порушеної загальної та місцевої імунологічної реактивності;

- у фазі ремісії — проведення ефективної проти-рецидивної терапії, яка спрямована переважно на відновлення адекватної роботи імунної системи, насамперед функції мукозального імунітету [8].

Повне і якомога швидше припинення або принаймні зменшення інтенсивності тютюнокуріння — головний захід, який значно поліпшує прогноз хвороби. Цей етап посідає чільне місце в лікуванні хворих на ХОЗЛ. Припинення тютюнокуріння вірогідно знижує швидкість зниження показників функції зовнішнього дихання, зокрема об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) [17].

Інгаляційні бронхолітики застосовують у вигляді дозованих аерозолів і сухих порошоків за допомогою інгаляторів або спейсерів [1, 23].

Препаратами першої лінії при терапії ХОЗЛ є інгаляційні М-холіноблокатори. Для них властиві виразна бронхолітична дія і мінімальна частота побічних реакцій порівняно з іншими групами бронхолітиків ( $\beta_2$ -агоністи), низький рівень проникнення крізь слизові оболонки при інгаляційному застосуванні. Ця особливість суттєво зменшує розвиток системних побічних ефектів. Із препаратів М-холіноблокаторів найчастіше застосовують препарати тіотропію броміду. Їхнє призначення забезпечує вірогідне поліпшення показників функції зовнішнього дихання та якості життя порівняно з плацебо (дослідження проводили на тлі прийому хворими стандартних респіраторних препаратів), а також показників фізичної активності та суб'єктивних виявів симптомів захворювання [23].

В останні десятиліття виявилось, що частота і тяжкість загострень є основним чинником, що впливає не лише на якість життя, а і на тяжкість симптомів, прогноз хвороби та тривалість життя пацієнтів [3, 9, 13, 17, 19]. Тяжке загострення ХОЗЛ може спричинити гостру дихальну недостатність і смерть [3, 19, 21]. За даними світової статистики, госпітальна летальність хворих із загостренням ХОЗЛ становить 8 %, упродовж року після загострення — 23 % [3, 6].

На підставі численних досліджень встановлено, що після перенесеного загострення, навіть за ефективного його лікування, майже неможливо відновити функцію легень до початкового рівня [3, 6]. Задишка, що наростає, швидка втомлюваність і слабкість суттєво обмежують виконання пацієнтом звичних навантажень та призводять до саркопенії — втрати м'язової маси. Хронічна гіпоксемія та зміни реологічних властивостей крові спричиняють порушення мікроциркуляції в легенях та інших органах і системах [4, 12]. У разі загострення зростають медикаментозне

навантаження на хворого та фінансові витрати на лікування, особливо в разі госпіталізації. Тому зниження частоти загострень є стратегічною метою тривалої терапії, а зниження витрат на лікування загострень сприяє зменшенню фармакоекономічного тягаря ХОЗЛ на систему охорони здоров'я [9, 11, 14, 15]. Цей факт сприяв запровадженню нової клінічної класифікації ХОЗЛ (ABCD), у якій ураховано не лише ступінь порушення функції зовнішнього дихання, а і частоту загострень хвороби [1, 8]. Дуже важливо, що від половини до двох третин від загальної кількості загострень — інфекційні, тобто чітко пов'язані з розвитком вірусного чи вірусно-бактерійного запального процесу в бронхах на тлі порушення місцевого (мукозального) імунітету [1, 8]. Тривале низькоінтенсивне запалення при цьому не лише вражає органи дихання, а і впливає на весь організм. Тому при частих загостреннях ХОЗЛ формується «низькоінтенсивне системне запалення», яке супроводжується зростанням ризику значної кількості серйозних патологій — від інфаркту міокарда і серцевої недостатності до злоякісних новоутворень (насамперед раку легень) і цукрового діабету 2 типу.

Отже, розробка стратегічно нових підходів до зниження частоти загострень ХОЗЛ є вкрай важливим завданням. Остаточні висновки про вплив препарату на частоту загострень і прогресування ХОЗЛ слід робити лише після завершення тривалих досліджень з урахуванням безпосередніх і віддалених результатів [1, 12]. Тому актуальним є проведення тривалих спостережень з порівняльною оцінкою таких даних.

Одним із перспективних напрямів корекції є застосування імунотропних засобів, які через вплив на роботу мукозального імунітету можуть сприяти зменшенню частоти загострень ХОЗЛ [1].

Серед імуностимуляторів особливе місце посідають  $\beta$ -глюкани — плейотропні модифікатори імунної відповіді, найчастіше бактерійного (рідше рослинного) походження [18, 20, 22]. Вони містять мономери D-глюкози, з'єднані  $\beta$ -глікозидними зв'язками, які не ферментуються в шлунково-кишковому тракті. Особлива тривимірна структура  $\beta$ -глюканів (наявність РAMP — патогенно-асоційованих молекулярних патернів) [5] забезпечує їхню адресну взаємодію з рецепторами на поверхні макрофагів відразу після всмоктування й активного транспортування у підслизовий шар [18]. Результатом є посилення фагоцитарної функції клітин моноцитарно-макрофагального ряду не лише в кишечнику, а і в усіх тканинах [7, 22].

Окрім того, активація макрофагів і натуральних кілерів (NK-клітин)  $\beta$ -глюканами відразу

запускає каскад плейотропних ефектів, здебільшого за рахунок виділення прозапальних цитокинів. Частина  $\beta$ -глюканів, які всмокталися в кишечнику, з током крові потрапляє через ворітну вену в печінку та, взаємодіючи з купферівськими клітинами, стимулює механізми системного імунітету [22].

В імуностимулювальному впливі  $\beta$ -глюканів домінує стимуляція місцевого (мукозального імунітету) за рахунок відновлення фагоцитарної активності макрофагів, забезпечення завершеного фагоцитозу, збільшення продукції секреторного імуноглобуліну А тощо [7, 16]. На відміну від традиційних стимуляторів фагоцитозу  $\beta$ -глюкани не індують і не підсилюють автоімунні й алергійні реакції. Їхнє застосування безпечне, оскільки позбавлене ризику перестимуляції імунної відповіді [20, 24].

Є дані про використання зазначених препаратів для лікування переважно рецидивних процесів ЛОР-органів [11, 14], але в доступній літературі ми не знайшли інформації про їхнє застосування в пацієнтів із ХОЗЛ.

Наведене вище спонукало нас використати новий препарат  $\beta$ 1,3/1,6-глюканів «Імунсил® D3» («Нутрімед», Україна) у пацієнтів із частими загостреннями ХОЗЛ. Результати наших спостережень свідчили про суттєве поліпшення роботи імунної системи, зменшення частоти інфекційних загострень і потреби в антибіотиках у пацієнтів, пролікованих цим препаратом [2]. Проте досягнутий лікувальний ефект зберігався в більшості хворих упродовж лише 1 року після завершення курсу лікування. Протягом наступного року ефект нівелювався у значної кількості пацієнтів [10].

**Мета роботи** — вивчити ефективність та безпечність повторних курсів застосування препарату «Імунсил® D3» у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень.

### Матеріали та методи

Під нашим наглядом протягом 2 років перебували 42 пацієнти — 26 (62,0 %) чоловіків, та 16 (38,0 %) жінок із ХОЗЛ (група С за класифікацією GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)). Вік пацієнтів — 41–67 років, середній вік —  $(54,1 \pm 11,5)$  року. Стаж куріння — не менше 10 пачко/років. Тривалість хвороби ХОЗЛ — не менше 1 року.

Пацієнти мали від 2 до 4 клінічних загострень протягом попереднього року. Їх рандомізували на дві групи, порівнянні за віком, співвідношенням статей і клінічними ознаками.

Оцінку тяжкості перебігу, частоти загострень, стратифікацію симптомів і вимірювання показ-

Таблиця 1. Динаміка прогресування хронічного обструктивного захворювання легень на тлі різних схем лікування

Показник	1-ша група (n = 22)	2-га група (n = 20)	3-тя група (n = 16)
Перехід на тяжчий ступінь ХОЗЛ	2 (9,1 %)	0 (0 %)*	0 (0 %)*
Погіршення індексу САТ	5 (22,7 %)	1 (5,0 %)*	0 (0 %)*
Поліпшення індексу САТ, пацієнтів	0 (0 %)*	0 (0 %)*	1 (6,3 %)*

Примітка. \*  $p < 0,05$  порівняно з показником 1-ї групи.

Таблиця 2. Показники популяції імунітетів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі різних схем лікування

Показник	1-ша група (n = 22)		2-га група (n = 20)		3-тя група (n = 16)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
CD3 <sup>+</sup> -клітини, %	46,71 ± 4,11	48,52 ± 4,44	47,11 ± 3,84	49,15 ± 5,56	48,23 ± 5,92	52,35 ± 5,34
CD4 <sup>+</sup> -клітини, %	36,56 ± 3,33	36,17 ± 3,64	35,42 ± 3,07	42,43 ± 4,78	39,21 ± 4,89	45,46 ± 3,33
CD8 <sup>+</sup> -клітини, %	35,36 ± 2,89	38,92 ± 3,13	33,33 ± 2,25	32,07 ± 4,06	32,32 ± 4,58	32,07 ± 4,06
CD16 <sup>+</sup> клітини, %	14,89 ± 1,92	15,64 ± 1,31	13,65 ± 2,50	18,19 ± 1,67**	16,56 ± 1,78 <sup>#</sup>	19,02 ± 1,62**
CD14 <sup>+</sup> -клітини, %	1,11 ± 0,15	1,34 ± 0,09	1,24 ± 0,11	4,44 ± 0,26**	2,13 ± 0,33 <sup>#</sup>	4,67 ± 0,33**
CD16 <sup>+</sup> -клітини, %	7,78 ± 0,67	7,12 ± 0,55	6,67 ± 0,98	15,16 ± 1,01**	11,23 ± 1,21 <sup>#</sup>	15,47 ± 1,11 <sup>#</sup>
Імунорегуляторний індекс	1,07 ± 0,17	0,93 ± 0,12	1,06 ± 0,14	1,31 ± 0,11 <sup>#</sup>	1,21 ± 0,13 <sup>#</sup>	1,42 ± 0,10 <sup>#</sup>

Примітка. Різниця статистично значуща ( $p < 0,05$ ) порівняно: \* з показником до лікування; <sup>#</sup> з показником 1-ї групи.

ників зовнішнього дихання (об'єм форсованого видиху за першу секунду, форсована життєва ємність легень та їхнє співвідношення) проводили відповідно до рекомендацій GOLD [1, 2]. Показники клітинного імунітету визначали за кластерами диференціювання на клітинах венозної крові за допомогою проточного цитофлюориметра Beckman Coulter.

Пацієнти 1-ї групи (n = 22) отримували препарати тіотропію і стандартне лікування загострень відповідно до протоколу лікування ХОЗЛ, 2-ї групи (n = 20) — на початку спостереження додатково «Імунсил® D3» по 1 капсулі двічі на добу протягом 1 міс.

Опубліковано результати однорічного спостереження за цими пацієнтами протягом 1 року [23]. Однак під час подальшого нагляду за хворими виявлено, що у більшості з них до кінця другого року спостереження практично втрачався лікувальний ефект β-глюканів. Тому ми оцінили результати віддалених спостережень і порівняли їх з отриманими попередньо даними [24]. У 16 пацієнтів із 20 (2-га група), пролікованих β-глюканами, через 1 рік повторно застосували цей препарат по 1 капсулі двічі на добу протягом 1 міс (3-тя група).

Отримані результати опрацьовано з використанням статистичних методів. Дані наведено у вигляді середньої арифметичної величини та стандартної похибки середньої арифметичної величини. Різницю показників вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

Функцію зовнішнього дихання і клінічну тяжкість за шкалою САТ (COPD Assessment Test) оцінювали на початку лікування та через 1 рік (наприкінці терміну спостереження). Показники функції зовнішнього дихання статистично значущо не змінювалися в хворих 1-ї та 2-ї груп (табл. 1), не виявлено статистично значущої різниці за спірометричними показниками у цих групах ( $p > 0,05$ ). Натомість у пацієнтів 3-ї групи виявлено тенденцію до поліпшення показників зовнішнього дихання ( $p > 0,05$ ). Така тенденція може свідчити про те, що за тривалої відсутності інфекційних загострень і якісної реабілітації у частини пацієнтів може відбуватися зворотний розвиток захворювання, але це потребує підтвердження.

У 1-ї (контрольній) групі через 1 рік у 2 пацієнтів тяжкість захворювання погіршилася (з II до III ступеня через повторні інфекційні загострення).

Відповідно до опитувальника САТ, у 1-ї групі зареєстровано також погіршення індексу САТ у 5 пацієнтів, тоді як у 2-ї групі — лише в 1. У 3-ї групі індекс САТ не погіршився у жодного пацієнта, а в 1 хворого він навіть поліпшився. Це підтверджує клінічну ефективність терапії, спрямованої на тривале зменшення інфекційних загострень.

У пацієнтів 1-ї групи зареєстрували суттєве зниження показників клітинного імунітету (табл. 2), зокрема зменшення кількості клітин з

Таблиця 3. Кількість загострень і потреба в антибіотиках у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі різних схем лікування

Показник	1-ша група (n = 22)	2-га група (n = 20)	3-тя група (n = 16)
Кількість загострень			
попередній рік	2,5 ± 0,6	2,6 ± 0,5	1,8 ± 0,4
рік спостереження	2,7 ± 0,6	1,8 ± 0,4	1,2 ± 0,2*
Потреба в антибіотиках			
попередній рік	2,4 ± 0,5	2,3 ± 0,3	1,1 ± 0,2*
рік спостереження	2,2 ± 0,3	1,1 ± 0,2*	0,8 ± 0,2*

Примітка. \* p < 0,05 порівняно з показником 1-ї групи.

активністю натуральних кілерів (p < 0,05 щодо норми) і клітин моноцитарно-макрофагального ряду (CD14<sup>+</sup>, p < 0,05 щодо норми), а також зниження імунорегуляторного індексу (p < 0,05 щодо норми). Протягом 1 року спостереження ці показники не відновлювалися, спостерігалася тенденція до подальшого зменшення імунорегуляторного індексу (p > 0,05 у динаміці).

Призначення β-глюканів сприяло збільшенню кількості клітин з активністю натуральних кілерів (p < 0,05) і клітин моноцитарно-макрофагального ряду (CD14<sup>+</sup>, p < 0,05), а також відновленню імунорегуляторного індексу (p < 0,05).

У пацієнтів 3-ї групи початкові показники клітинного імунітету були дещо кращими (навіть через 1 рік після попереднього курсу імунотерапії). У випадку повторного застосування β-глюканів протягом 1 міс збільшення кількості клітин з активністю натуральних кілерів (p < 0,05) і клітин моноцитарно-макрофагального ряду (CD14<sup>+</sup>, p < 0,05), а також імунорегуляторного індексу було виразнішим, ніж у пацієнтів 2-ї групи (p < 0,05).

Найважливішим результатом застосування імуностимулювальної терапії було зменшення частоти загострень (табл. 3) із 2,6 ± 0,5 протягом попереднього року до 1,8 ± 0,4 після одномісячного курсу лікування β-глюканами (p > 0,05, але, імовірно, що різниця була б статистично значущою при збільшенні кількості спостережень). Повторне використання β-глюканів сприяло статистично значущому зменшенню цього показника — до 1,2 ± 0,2 на рік (p < 0,05). При цьому частота загострень ХОЗЛ у контрольній групі взагалі не змінилася — 2,5 ± 0,6 і 2,7 ± 0,6 (p > 0,05).

Необхідність у застосуванні антибіотиків у хворих, пролікованих β-глюканами, зменшилася з (2,3 ± 0,3) до (1,1 ± 0,2) курсу антибіотикотерапії на рік (p < 0,05), тоді як у контрольній групі потреба в антибіотиках залишалася сталою — (2,4 ± 0,5) і (2,2 ± 0,3) курсу (p > 0,05). При повторному застосуванні β-глюканів потреба в застосуванні антибіотиків зменшилася до (0,8 ± 0,2) курсу на рік.

Імовірно, кількість загострень у пацієнтів, пролікованих β-глюканами, зменшилася переважно за рахунок інфекційних варіантів.

Таким чином, призначення β-глюканів по 1 капсулі двічі на добу протягом 1 міс може бути корисним для пацієнтів із ХОЗЛ із частими клінічними загостреннями (групи С і D).

Повторні щорічні курси лікування сприяють підсиленню лікувального ефекту. Може бути кілька пояснень цьому факту:

- ефект праймування — попередньо стимульована імунна система чутливіша до впливу повторних стимулювальних чинників;
- триваліший період перебігу ХОЗЛ без інфекційних загострень (або із суттєво меншою їхньою частотою) може сприяти активації репаративних процесів як органів дихання, так і мукозального імунітету.

У жодному випадку первинного прийому препарату та повторного його застосування через 1 рік не зареєстровано небажаних явищ чи побічних ефектів.

## Висновки

Призначення β-глюканів сприяло збільшенню кількості клітин з активністю натуральних кілерів (p < 0,05) і клітин моноцитарно-макрофагального ряду (p < 0,05), а також відновленню імунорегуляторного індексу (p < 0,05). Повторний курс лікування через 1 рік супроводжувався виразнішим позитивним впливом на показники імунної відповіді.

Застосування β-глюканів протягом 1 міс сприяло зменшенню кількості загострень ХОЗЛ (p > 0,05) і статистично значущо зменшувало потребу в антибіотиках у пацієнтів з ХОЗЛ (p < 0,05) після повторного курсу лікування. При повторному лікуванні через 1 рік як зменшення кількості загострень ХОЗЛ, так і зниження потреби в антибіотиках було статистично значущим порівняно з контрольною групою (p < 0,05).

Призначення β-глюканів по 1 капсулі двічі на добу протягом 1 міс може бути рекомендоване

пацієнтам із ХОЗЛ із частими клінічними загостреннями (групи С і D).

Отримані результати свідчать про ефективність і безпечність щорічного застосування курсу

лікування β-глюканами у хворих із частими клінічними загостреннями ХОЗЛ. Повторне призначення препарату є клінічно та імунологічно ефективнішим.

**Конфлікту інтересів немає.**

**Участь авторів:** концепція та дизайн дослідження – І.Я. Господарський, Т.В. Бойко; збір та обробка матеріалу – І.Я. Господарський, Л.А. Гришук, Т.В. Бойко; написання та редагування тексту – І.Я. Господарський, Л.А. Гришук, Т.В. Бойко.

## Список літератури

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах: хронічне обструктивне захворювання легень. К: НАМН України; 2020. [http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova\\_hozl\\_2020.pdf](http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova_hozl_2020.pdf).
2. Господарський ІЯ, Рега НІ, Господарська ХО. Сучасні підходи до терапії пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень. Український медичний часопис. 2021;(6):45-9.
3. Alobaidi NY, Stockley JA, Stockley RA. An overview of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Can tests of small airways' function guide diagnosis and management? *Ann Thorac Med.* 2020;15(2):54-63. [https://journals.lww.com/aotm/fulltext/2020/15020/an\\_overview\\_of\\_exacerbations\\_of\\_chronic.4.aspx](https://journals.lww.com/aotm/fulltext/2020/15020/an_overview_of_exacerbations_of_chronic.4.aspx).
4. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:662-71. doi: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
5. Cass SP, Cope AP, Dan V Nicolau DV. Moving the pathway goalposts: COPD as an immune-mediated inflammatory disease. *Lancet.* 2022;10:1110-3. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00388-5.
6. Choi HS, Park YB, Shin KC, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease tool to assess the efficacy of acute treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:471-8. doi: 10.2147/COPD.S189300.
7. Dawood MAO, Eweedah NM, Moustafa EM, Shahin MG. Synbiotic effects of *Aspergillus oryzae* and beta-glucan on growth and oxidative and immune responses of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Probiot Antimicrob Proteins.* 2020 Mar;12(1):172-183. doi: 10.1007/s12602-018-9513-9.
8. Global Initiative for COPD. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2>.
9. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J.* 2016;47:113-21. doi: 10.1183/13993003.01391-2014.
10. Hospodarskyy IYa, Hryshchuk LA, Boyko TV. Possibilities of treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: long-term follow-up results after the use of beta-glucans. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.* 2023;(1):23-8. doi: 10.30978/TB-2023-1-23.
11. Kamada T, Kaneko M, Tomioka H. Impact of exacerbations on respiratory system impedance measured by a forced oscillation technique in COPD: A prospective observational study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:509-16. doi: 10.2147/COPD.S124828.
12. Keystone EC, Shirinsky VS, Simon LS, et al. Efficacy and safety of CH-1504, a metabolically stable antifolate, in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a phase II multicenter randomized study. *J Rheumatol.* 2011;38(9):1875-83. doi: 10.3899/jrheum.101038.
13. Le Rouzic O, Roche N, Cortot AB, et al. Defining the «frequent exacerbator» phenotype in COPD: A hypothesis-free approach. *Chest.* 2018;153:1106-15. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.009.
14. McInnes IB, Gravallesse EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2021;21:680-6. doi: 10.1038/s41577-021-00603-1.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng115>.
16. Polverino F, Cosio BG, Pons J, et al. B cell-activating factor an orchestrator of lymphoid follicles in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:695-705. doi: 10.1164/rccm.201501-0107OC.
17. Puneekar YS, Shukla A, Müllerova H. COPD management costs according to the frequency of COPD exacerbations in UK primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:65-73. doi: 10.2147/COPD.S54417.
18. Rennard SI, Locantore N, Delafont B, et al. Identification of five chronic obstructive pulmonary disease subgroups with different prognoses in the ECLIPSE cohort using cluster analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:303-12. doi: 10.1513/AnnalsATS.201403-125OC.
19. Sapely E, Bafadhel M, Bolton CE, et al. Building toolkits for COPD exacerbations: Lessons from the past and present. *Thorax.* 2019;74:898-905. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-213035.
20. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghunath G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev.* 2015;24:1-16. doi: 10.1183/09059180.00008014.
21. Stockley RA, Halpin DM, Celli BR, Singh D. Chronic obstructive pulmonary disease biomarkers and their interpretation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:1195-204. doi: 10.1164/rccm.201810-1860SO.
22. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>.
23. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med.* 2011;365:1184-92. doi: 10.1056/NEJMoa1105482.
24. Zipfel C, Robatzek S. Pathogen-associated molecular pattern-triggered immunity: Veni, vidi...? *Plant Physiol.* 2010;154:551-4. doi: 10.1104/pp.110.161547.

I.Ya. Hospodarsky, L.A. Hryshchuk, T.V. Boyko  
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

## The Potential of Repeated Application of $\beta$ -Glucans in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Comparative Effectiveness of Subsequent Treatment Courses

**Objective** – to assess the effectiveness and safety of repeated courses of the  $\beta$ -glucans in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Materials and methods.** A total of 58 COPD patients with 2 to 4 clinical exacerbations in the previous year were examined and randomized into two groups. The severity of the course, the frequency of exacerbations, the stratification of symptoms and the measurement of external breathing parameters were carried out following the GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) recommendations. Also, all patients recorded the need for antibiotics during the calendar year. Indicators of cellular immunity were determined by differentiation clusters on venous blood cells using a Beckman-Coulter flow cytometry.

Patients of the 1<sup>st</sup> group (22 patients) received tiotropium and standard treatment for exacerbations, according to the COPD treatment protocol. At the beginning of the observation, 20 people in the 2<sup>nd</sup> group also received *Imunsil D3* (Nutrimed, Ukraine) 1 capsule 2 times a day for 1 month. 16 patients from the 2<sup>nd</sup> group were reapplied beta-glucans for 1 month after a 1 year gap. These patients entered the 3<sup>rd</sup> group.

**Results and discussion.** In contrast, the appointment of  $\beta$ -glucan ensured an increase in the number of cells with natural killer activity ( $p < 0.05$ ) and cells of the monocyte-macrophage series ( $CD14^+$ ,  $p < 0.05$ ), and also contributed to the restoration of the immunoregulatory index ( $p < 0.05$ ). In the case of repeated use of the drug  $\beta$ -glucan for 1 month, the increase in the number of cells with the activity of natural killers ( $p < 0.05$ ) and cells of the monocyte-macrophage series ( $CD14^+$ ,  $p < 0.05$ ), as well as the  $CD4^+/CD8^+$  index was more pronounced than even in patients of the 2<sup>nd</sup> group ( $p < 0.05$ ).

According to the CAT (COPD Assessment Test) questionnaire, in the 1st (control) group, there was also a tendency to aggravation – worsening of the severity indicator in 5 patients. At the same time, in patients treated with  $\beta$ -glucans, the CAT index worsened in only 1 patient. In the case of repeated use of  $\beta$ -glucans after 1-year gap (group 3), the CAT index did not deteriorate in any of the patients.

The most important result of using immunostimulating therapy was a decrease in the frequency of exacerbations from  $2.6 \pm 0.5$  during the previous year to  $1.8 \pm 0.4$  after a one-month course of treatment with the drug  $\beta$ -glucan ( $p > 0.05$ ). Repeated use of beta-glucan significantly reduced the number of exacerbations – up to  $1.2 \pm 0.2$  times during the year ( $p < 0.05$ ).

The need to use antibiotics in patients treated with  $\beta$ -glucan decreased from  $2.3 \pm 0.3$  to  $1.1 \pm 0.2$  ( $p < 0.05$ ) courses of antibiotic therapy per year. With repeated use of  $\beta$ -glucan after 1-year gap, the need for antibiotics decreased to  $0.8 \pm 0.2$  courses per year.

**Conclusions.** The appointment of  $\beta$ -glucan ensured an increase in the number of cells with the activity of natural killers and cells of the monocyte-macrophage pool. Also, it contributed to the restoration of the  $CD4^+/CD8^+$  index. The use of  $\beta$ -glucans for 1 month was accompanied by a decrease in the number of exacerbations of COPD and significantly reduced the need for antibiotics in patients with COPD. At the same time, repeated administration of  $\beta$ -glucan was clinically and immunologically more effective.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, immunity, treatment,  $\beta$ -glucan, immunostimulants.

---

### Контактна інформація / Corresponding author

Гришук Леонід Андрійович, д. мед. н., проф. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізіотерії  
<https://orcid.org/0000-0002-2528-8843>  
46001, м. Тернопіль, вул. Енергетична, 25  
E-mail: hrishchuk@ukr.net

Стаття надійшла до редакції/Received 28.11.2023.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 27.12.2023.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Господарський ІЯ, Гришук ЛА, Бойко ТВ. Можливості повторного застосування  $\beta$ -глюканів у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та порівняльна ефективність повторних курсів лікування. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2024;1:28-34. doi: 10.30978/TB2024-1-28.
- Hospodarskyu IYa, Hryshchuk LA, Boyko TV. [The Potential of Repeated Application of  $\beta$ -Glucans in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Comparative Effectiveness of Subsequent Treatment Courses]. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine). 2024;1:28-34. <http://doi.org/10.30978/TB2024-1-28>. Ukrainian.