

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ КЛЕТОЧНОГО И ЦИТОКИНОВОГО СОСТАВА ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ СУХОВОЗДУШНЫХ РАДОНОВЫХ ВАНН

Г. Г. Прозорова, В. Т. Бурлачук, Л. В. Трибунцева,
И. А. Олышева, Л. А. Овчинникова*

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, г. Воронеж, Россия

*ГУЗ «Городская поликлиника № 7», Городской пульмонологический центр, г. Липецк, Россия

В статье проанализированы изменения маркеров хронического воспаления в мокроте больных стабильной ХОБЛ среднетяжелого течения при применении различных методов терапии. Выявлена высокая эффективность радонотерапии как компонента комплексного лечения заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, клеточный состав индуцированной мокроты, радонотерапия

© The authors, 2014

Evaluation of Changes in the Cellular and Cytokine Composition of Induced Sputum in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease after Exposure to Dry Air Radon Baths

It is analyzed in the article how the changes in markers of chronic inflammation in the sputum of patients with stable moderate COPD are interconnected with application of various methods of therapy. High effectiveness of radon as a component of a complex treatment of the disease has been discovered.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, the cellular composition of induced sputum, radon.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из самых распространенных заболеваний в мире, приводящих к стойкой утрате трудоспособности и смертности [1, 4, 8]. Болезнь поражает наиболее трудоспособную часть населения, формируясь при постоянном воздействии факторов риска в возрасте 29–39 лет [3, 4, 5]. Меры первичной и вторичной профилактики, реабилитации ХОБЛ включены в программу государственных мероприятий по профилактике хронических неинфекционных заболеваний [6].

Патогенез ХОБЛ связан с непосредственной реализацией воспаления на молекулярно-клеточном и органном уровнях: нарушением мукоцилиарного клиренса, дефектами слизеобразования, местного иммунодефицита, инфильтрацией клетками эффекторами, колонизацией микроорганизмов. Хроническое воспаление является ключевым элементом в патогенезе ХОБЛ. Следовательно, успешное торможение прогрессирования болезни зависит от возможности лечебных меро-

приятий подавить текущий воспалительный процесс.

Социально-экономическое бремя болезни определяется прогрессирующим характером ХОБЛ, что диктует необходимость широкого применения мер профилактики и реабилитации заболевания [1, 2, 5, 7, 9]. Крайне важным является включение в программы ведения пациентов с ХОБЛ индивидуальных комплексов реабилитационных мероприятий, важность проведения которых отражены в Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) [1]. Эффективность легочной реабилитации изучалась в немногочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях, которые были включены в Кокрановский метаанализ, показавший возможность увеличения выживаемости, уменьшение количества и длительности обострений, требующих госпитализации, потенцирование эффекта бронхолитической терапии [7, 8]. Однако в доступной литературе не встретилось исследований, посвященных вкладу курортных факторов

в уменьшение хронического воспаления у больных ХОБЛ.

Целью исследования явилось изучение изменения клеточного и цитокинового состава индуцированной мокроты в процессе комплексной терапии ХОБЛ средней степени тяжести с применением суховоздушных радоновых ванн.

Материал и методы исследования

Обследовано 144 пациента (115 мужчин и 29 женщин) со среднетяжелой степенью ХОБЛ стабильного течения. Диагноз выставлен на основании критериев Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Возраст обследуемых составил от 40 до 65 лет. Пациенты подписывали информированное добровольное согласие на проведение клинических, биохимических, иммунологических и спирометрических исследований. Анализировались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и индекс Тиффно. Интенсивность одышки, кашля и выделения мокроты оценивались по шкале ВАШ. Проводилось изучение клеточного и цитокинового состава индуцированной мокроты.

При проведении процедуры индуцирования мокроты мы руководствовались рекомендациями, изложенными в докладе 1-й рабочей группы, созданной по инициативе Европейского респираторного общества (Пагиаро). Супернатант замораживался при температуре -80°C и хранился для дальнейшего определения в нем цитокинов. Изучались интерлейкины 2, 4, 8 (IL-2, IL-4, IL-8), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) с применением иммуноферментных тест систем фирмы «ProCon» (Санкт-Петербург, Россия). Проводился дифференцированный подсчет 400 клеток: эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов. Полученные результаты выражались в абсолютных цифрах (количество клеток $\times 10^6/\text{мл}$) и в относительных показателях (%) [2].

Все пациенты получали курортную терапию, включающую санаторно-курортный режим, диетотерапию, терренкур по индивидуальной программе, лечебную физкультуру, курсовой прием питьевой минеральной воды.

Первая группа состояла из 37 человек, получавших только общекурортное лечение в сочетании с коротко действующими бронхолитиками по показаниям; (рассматривалась как контрольная).

Вторая группа насчитывала 51 пациента с ХОБЛ, которые получали общекурортное лечение и пролонгированный М-холинолитик тиотропий бромид в дозе 18 мкг 1 раз в сутки в сочетании с коротко действующими бронхолитиками по показаниям.

Третью группу составили 56 человек, получавших пролонгированный М-холинолитик тиотропий бромид в дозе 18 мкг 1 раз в сутки в сочетании с коротко действующими бронхолитиками по показаниям, а также суховоздушные радоновые ванны концентрацией 40 нКи/л, № 10 по стандартной методике.

Дизайн исследования:

1–3-й дни (Q1) – отбор и рандомизация больных, проведение спирометрических, биохимических и иммунологических исследований, тест получения индуцированной мокроты, назначение лечения по трем лечебным комплексам;

28–30-й дни лечения (Q2) – проведение спирометрических исследований;

58–60-й дни лечения (Q3) – проведение спирометрических и иммунологических исследований, тест получения индуцированной мокроты, клинический контроль.

Результаты и их обсуждение

Первичными конечными точками исследования были активность воспаления по данным теста с индуцированной мокротой и спирометрические показатели. Вторичными конечными точками в исследовании были интенсивность кашля, отделения мокроты и одышки, частота применения коротко действующих β_2 -агонистов.

По результатам исследования клеточного и цитокинового состава индуцированной мокроты получено положительное влияние радонотерапии и длительно действующего М-холиномиметика на активность бронхогенного воспаления.

Установлено достоверное снижение концентрации провоспалительных цитокинов IL-4 (с 161.9 ± 49.3 до 78.9 ± 7.9 Пг/мл) и TNF- α (с 133.9 ± 6.9 до 45.9 ± 3.9 Пг/мл) во второй и третьей группах больных ХОБЛ до и после лечения.

Таблица 1.

Влияние тиотропия бромида и суховоздушных радоновых ванн на клеточный и цитокиновый состав индуцированной мокроты у больных ХОБЛ

| Изучаемые показатели | 1 группа | | 2 группа | | 3 группа | | P межгрупповые | P парные |
|----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|----------------|---|
| | Q1 | Q3 | Q1 | Q3 | Q1 | Q3 | | |
| Эозинофилы, % | 13 | 7 | 15 | 2 | 17 | 1 | P < 0.01 | P1-2 < 0.001; P1-3 < 0.01; P2-3 < 0.003 |
| Нейтрофилы, % | 20 | 18 | 37 | 52 | 28 | 55 | P < 0.001 | P1-2 < 0.001; P1-3 < 0.001; P2-3 < 0.001; |
| Лимфоциты, % | 57 | 55 | 44 | 34 | 59 | 34 | P < 0.001 | P1-2 < 0.001; P1-3 < 0.01; P2-3 < 0.003 |
| Макрофаги, % | 20 | 20 | 24 | 12 | 28 | 10 | P < 0.001 | P1-2 < 0.001; P1-3 < 0.01; P2-3 < 0.003 |
| IL-2, пг/мл | 24.6±9.0 | 27±7.9 | 34.8±8.9 | 20.3±7.9 | 45.6±4.3 | 12.1±4.9 | P < 0.01 | P1-2 < 0.001; P1-3 < 0.01; P2-3 < 0.003 |
| IL-4, пг/мл | 163.3±57.9 | 156.8±7.9 | 161.9±49.3 | 78.9±7.9 | 133.9±6.2 | 45.9±3.9 | P < 0.01 | P1-2 < 0.001; P1-3 < 0.01; P2-3 < 0.003 |
| IL-8, пг/мл | 154.4±56.9 | 151.2±49.3 | 123±12.6 | 145.9±12.9 | 156.3±12.3 | 78.9±5.9 | P < 0.01 | P1-2 < 0.001; P1-3 < 0.001; P2-3 < 0.03 |
| TNF-α, пг/мл | 134.4±7.9 | 136.7±4.9 | 145.2±6.9 | 123.9±8.9 | 140.1±56.9 | 67.1±12.9 | P < 0.01 | P1-2 < 0.001; P1-3 < 0.001; P2-3 < 0.003 |

Наблюдалось уменьшение числа эозинофилов, лимфоцитов и макрофагов после лечения во второй и третьей группах, что отражено в табл. 1. При этом отмечен достоверно более выраженный противовоспалительный эффект комплекса медикаментозной терапии и суховоздушных радоновых ванн.

В табл. 2 представлена динамика спирометрических показателей в опытных и контрольной группах. Позитивные

сдвиги наиболее выражены в группе сочетанного использования радонотерапии и тиотропия бромида ($p < 0.01$) по сравнению с контрольной и 1-й опытной группами, причем, помимо увеличения $ОФВ_1$, наблюдался значительный рост $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Эти положительные результаты сохранялись на протяжении трех месяцев после окончания курортного лечения. В контрольной группе в результате лечения с использованием

Таблица 2.

Показатели функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ до и после лечения

| Изучаемые показатели | 1 группа | | | 2 группа | | | 3 группа | | | P |
|---------------------------|----------|----|----|----------|----|----|----------|----|-----|---|
| | Q1 | Q2 | Q3 | Q1 | Q2 | Q3 | Q1 | Q2 | Q3 | |
| ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % | 67 | 67 | 67 | 67 | 68 | 71 | 66 | 69 | 74* | P1-2 < 0.01; P1-3 < 0.01; P2-3 < 0.03 |
| ОФВ ₁ , % | 59 | 61 | 64 | 59 | 63 | 69 | 58 | 67 | 78 | P1-3 < 0.01; P1-2 < 0.01; P2-3 < 0.01 |

Примечание: * – достоверность различий в группе до и после лечения (p < 0.05).

Таблица 3.

Количество ингаляций коротко действующих β2-агонистов на фоне лечения

| Период | 1 группа | 2 группа | 3 группа | P после лечения |
|------------|----------|----------|----------|------------------------------|
| Исходно | 6.63±0.3 | 6.64±0.2 | 6.61±0.4 | P1-2 < 0.01; P1-3 < 0.01; |
| На 60 день | 4.2±0.1* | 2.3±0.2* | 1.3±0.3* | P2-3 < 0.01 |

Примечание: * – достоверность различия в группе до и после лечения.

бальнеологических факторов и терренкура отмечено повышение ОФВ₁, однако изменения значений ОФВ₁/ФЖЕЛ достигнуто не было.

Таким образом, применение комплексной реабилитации больных ХОБЛ с использованием радонотерапии позволяет не только замедлить прогрессирование бронхиальной обструкции у больных среднетяжелой ХОБЛ, но и открывает перспективы в лечении данной группы пациентов.

После проведенного лечения у большинства пациентов отмечалась положительная динамика не только функциональных, биохимических и иммунологических показателей, характеризующих функциональное состояние легких и активность бронхиального воспаления, но и общего состояния больных ХОБЛ: прекратились или уменьшились кашель (82.8%), одышка (80.0%), выделение мокроты (78.0%), что представлено на рис.

Одним из критериев стабильного течения ХОБЛ является минимизация потребления коротко действующих бронхолитиков по требованию. Динамика количества ингаляций ипратропия бромид/фенотерола в дозе 200 мкг отражена в табл. 3.

Во всех группах отмечено достоверное уменьшение использования ипратропия бромид/фенотерола в процессе лечения, но лишь в группе больных ХОБЛ,

получивших комплексную программу реабилитации с применением радона, 58 больных (76.3%) полностью отказались от

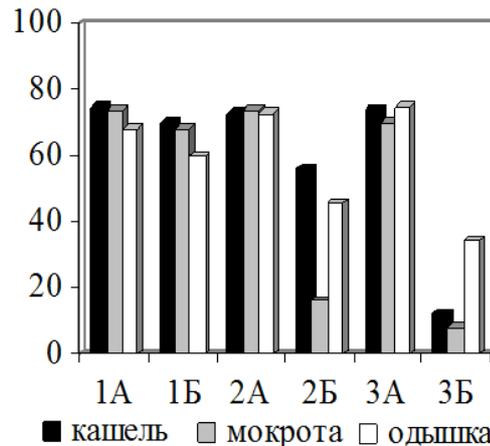


Рис. Динамика клинических симптомов у больных ХОБЛ в результате курортной и медикаментозной терапии, в %. Обозначения: 1, 2, 3 – группы пациентов, А – до лечения, Б – после лечения.

приема коротко действующих β2-агонистов, в группе пациентов, получавших тиотропий бромид, таких больных оказалось 59.1%, в группе больных ХОБЛ, не получавших медикаментозную терапию, – только 12.6%.

Таким образом, показано, что развивающееся в ткани легких хроническое воспаление, сопровождающееся выработкой провоспалительных цитокинов, протеолитических ферментов, вызывает деструкцию эластина. Фрагменты эластина могут поддерживать воспаление, действуя

как мощные хемотаксические агенты для макрофагов и нейтрофилов. Бронхолитическое действие тиотропия и противовоспалительное влияние суховоздушных радоновых ванн в сочетании с индивидуально дозированными физическими нагрузками (терренкур) положительно влияет на активность бронхогенного воспаления, улучшая клинические, биохимические иммунологические и спирометрические показатели у больных ХОБЛ.

Выводы

Изменение клеточного и цитокинового состава индуцированной мокроты под воздействием комплексной терапии, сочетающей курортные факторы и фармакотерапию, полностью коррелирует с положительным клиническим эффектом, полученным при лечении больных ХОБЛ средней степени тяжести, что позволяет использовать данную неинвазивную методику в качестве контрольного теста в программе диспансерного ведения больных стабильной ХОБЛ.

Список литературы

1. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2011 г. // Российское респираторное общество. 2012. С. 16–18.
2. Волкова Л. И. Характеристика клеточного и биохимического профиля индуцированной мокроты и крови у курящих и некурящих здоровых людей / Л.И. Волкова // Пульмонология. 2004. № 2. С. 78–82.
3. Журавская Н. С. Проблемы медицинской реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких: монограф. / Н.С. Журавская. Владивосток: Изд-во Дальневосточ. ун-та, 2006. 220 с.
4. Прозорова Г. Г. Распространенность ХОБЛ среди работников металлургического производства. Атмосфера / Г.Г. Прозорова, О.А. Туданова, В.Т. Бурлачук // Пульмонология и аллергология. 2004. № 3. С. 51–52.
5. Прозорова Г. Г. Оптимизация диагностики ХОБЛ на промышленном предприятии / Г.Г. Прозорова, В.Т. Бурлачук // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2005. Т. 4, № 1. С. 36–37.
6. Совершенствование профилактики хронических неинфекционных заболеваний в учреждениях здравоохранения / С.А. Бойцов [и др.] // Профилактическая медицина. 2013. Т. 16, № 2. С. 3–12.
7. Овчаренко С. И. Легочная реабилитация: стратегия при хронической обструктивной болезни легких / С.И. Овчаренко, Я.К. Галецкайте, А.А. Долецкий // Consillium Medicum. Болезни органов дыхания. 2013. С. 6–10.
8. Zielinski J. What do patients with obstructive chronic pulmonary disease die from? / J. Zielinski // Pneumonol. Alergol. Pol. 2011. V. 142. P. 233–239.
9. American Thoracic Society. European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation / L. Nici [et al.] // Am J Respir. Crit. Care Med. 2006. Vol. 173. P. 1390–1413.

Информация об авторах

Прозорова Глина Гаральдовна – докт. мед. наук, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Института дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. prozorovagg@gmail.com

Бурлачук Виктор Тимофеевич – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Института дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Трибунцева Людмила Васильевна – канд. мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Института дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Ольшева Ирина Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Института дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10. irina.olsheva@gmail.com

Овчинникова Л. А. – врач-пульмонолог ГУКЗ ГП №7, г. Липецк.

Поступила в редакцию 08.08.2014 г.