

УДК 616.12-008.331.1-053.7-085-037:575.1

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Е.Г. Ляшенко, Е.Н. Кошелева, А.В. Сочилин, С.Р. Зборовский

## ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ НА ПАРАМЕТРЫ АКТИВНОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПЫЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ

ГООВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

**Резюме.** Цель исследования заключалась в анализе влияния трех режимов терапии на показатели активности системной воспалительной реакции у больных хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии. Согласно полученным данным у такой категории больных развивается гиперактивация глобальной воспалительной реакции. Гипербарическая оксигенация как компонент комплексной краткосрочной лечебно-реабилитационной программы позволяет достоверно снизить активность системного воспаления более эффективно, чем ингаляционная терапия глюкокортикоидными гормонами. Перспективе целесообразно изучить параметры специфической и неспецифической аутоиммунизации и состояние системного фагоцитоза.

**Ключевые слова:** параметры активности системного воспаления, хроническая обструктивная болезнь легких пылевой этиологии, гипербарическая оксигенация

**Вступление.** Доминирующей концепцией прогрессирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является самоподдержание хронического воспаления [7]. В этом контексте рассматриваются две параллельно существующие гипотезы. Одной из них является хроническое неспецифическое респираторное воспаление, ведущее к формированию основных морфологических и функциональных проявлений болезни. Вторая характеризуется возникновением и самоподдержанием аутоиммунных реакций, направленных против структур респираторного аппарата [5].

Профессиональная ХОБЛ занимает около 10–19% всех случаев заболевания [8]. Для ее развития важное значение имеют стаж работы и концентрация поллютантов в воздухе рабочей зоны (т.е. суммарная нагрузка), химический состав, физические, биологические свойства промаэрозоля, возраст работника [6]. Наличие одновременно промышленного аэрозоля и других неблагоприятных факторов производственной среды увеличивает вероятность развития профессиональной ХОБЛ. Физические перегрузки или высокая температура окружающей среды увеличивают минутный объем дыхания и поступление патогенных частиц в легкие [7].

Цель работы заключалась в анализе влияния трех режимов терапии на показатели ак-

тивности системной воспалительной реакции у больных ХОБЛ.

**Материал и методы исследований.** В исследование включены 148 больных ХОБЛ пылевой этиологии, которые находились на лечении в Республиканском центре профпатологии и реабилитации МЗ ДНР с 2006 по 2017 год.

Верификация ХОБЛ и оценка степени тяжести проводилась в соответствии с критериями GOLD. Наличие ХОБЛ было подтверждено анамнестически и инструментально (объем форсированного выдоха за 1 секунду ( $ОФВ_1$ )/функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) <70%, прирост  $ОФВ_1$  <12% и <200 мл при проведении пробы с короткодействующим бета-2 агонистом.

Критериями включения были: мужчины в возрасте от 35 до 60 лет; стаж работы в подземных условиях 10 и более лет; согласие участвовать в клиническом исследовании; установленный диагноз ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD (2017); пациенты 2-й и 3-й стадий заболевания в фазе обострения; 2 и более признака обострения ХОБЛ (усиление одышки, повышение продукции мокроты или ее гнойности).

Критерии исключения: наличие в анамнезе/статусе бронхиальной астмы, бронхоэктатической болезни, туберкулеза легких, онкологических заболеваний, тромбозов ветвей легочной артерии, эпилептиформных судорожных приступов, клаустрофобии; аллергический ринит; признаки декомпенсации легочного сердца; пациенты, не способные правильно выполнять дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания; почечная недостаточность, тяжелая патология печени, артериальная гипертензия, неконтролируемая терапией, сердечная недостаточность III-IV функционального класса; лечение ингаляционными или системными кортикостероидами в течение 2-х предшествующих месяцев.

Пациенты, включенные в исследование, методом случайной выборки были распределены в 3 группы, гомогенные по полу ( $\chi^2=0,28$ ,

$p=0,70$ ), возрасту ( $t=0,39$ ,  $p=0,88$ ), длительности и тяжести заболевания ( $t=0,91$ ,  $p=0,16$  и  $\chi^2=0,47$ ,  $p=0,52$  соответственно). 1-я ( $n=25$ ) включала пациентов, которые кроме базисного лечения получали сеансы ГБО, 2-я ( $n=32$ ) — беклометазон дипропионат в дозе 800 мкг/сутки, в 3-ю ( $n=33$ ) группу вошли пациенты, получавшие только базисную терапию, которая предусматривала использование бронхолитика титропия бромида, антибиотиков (при наличии признаков бронхиальной инфекции). При необходимости пациенты использовали сальбутамол в режиме «по требованию».

Исследование сывороточных концентраций цитокинов (ИЛ-1Р и ИЛ-8) проводили с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) путем проведения твердо фазового иммуноферментного анализа на анализаторе RT-2100С (Китай).

Концентрацию фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ) определяли при помощи реагентов «ИФА-TNF-alpha» производства «Цитокин» (Россия), гранулоцит-колониестимулирующего фактора при помощи набора реактивов «ИФА-G-CSF» производства ООО «Цитокин» (Россия) на анализаторе «Униплан» АИФР-01.

Сеансы ГБО проводились в одноместных барокамерах БЛКС-303МК. Курс включал 10 сеансов, величина избыточного давления 0,2–0,5 ати, экспозиция изопреции 30–40 мин.

Оценка клинических симптомов и переносимости терапии больными ХОБЛ в фазе обострения проводилась при поступлении в стационар, через 7 и 14 дней от ее начала.

Параметры, полученные у больных ХОБЛ, сравнивали с аналогичными у 30 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста.

Статистическая обработка результатов была проведена при помощи пакета прикладных программ «Statistica for Windows, Release 6.5 StatSoft, Inc.» Нормальность распределения оценивали в тесте Колмогоров-Смирнова. Цифровые данные представлены как средние значения и их ошибки ( $M \pm m$ ). Достоверность различий одноименных количественных показателей оценивалось при помощи парного  $t$ -критерия. Для оценивания различий качественных показателей использовали критерий  $\chi^2$ . Различия считались статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Основные компоненты профессиональной ХОБЛ — бронхиолит и эмфизема — обуславливают характерное нарушение вентиляционной функции легких [10].

Обострение ХОБЛ при исходном исследовании характеризовалось повышением уровня провоспалительных цитокинов во всех группах больных без наличия достоверных различий между группами (табл. 1).

Терапия противовоспалительными средствами оказывала положительное влияние на интенсивность регрессирования уровня провоспалительных цитокинов, однако полученные результаты в группах были различными.

Так, у больных, получавших в комплексном лечении обострения заболевания ГБО, уровень ИЛ-1Р к 7 дню лечения снизился с  $199,45 \pm 5,31$  до  $105,61 \pm 5,14$  пкг/мл (на 47,0%,  $p < 0,001$ ), а к 14 дню — в 4,8 раза и составил в целом по группе —  $41,23 \pm 4,82$  пкг/мл ( $p < 0,001$ ). Несмотря на значительное и достоверное снижение ИЛ-1Р к окончанию курсового лечения содержание его в крови оставалось достоверно повышенным по сравнению с таковым в группе

**Таблица 1.** Динамика содержания уровня провоспалительных цитокинов в процессе курсового лечения ( $M \pm m$ )

Цитокины	Здоровые ( $n=30$ )	Группы больных		
		1-я ( $n=25$ )	2-я ( $n=32$ )	3-я ( $n=33$ )
ИЛ-1Р, пкг/мл исходно	$8,65 \pm 1,52$	$199,45 \pm 5,31$ <sup>1</sup>	$201,34 \pm 5,27$ <sup>1</sup>	$203,85 \pm 5,48$ <sup>1</sup>
через 7 дней		$105,61 \pm 5,14$ <sup>15</sup>	$116,74 \pm 5,38$ <sup>15</sup>	$121,48 \pm 5,75$ <sup>1345</sup>
через 14 дней		$41,23 \pm 4,82$ <sup>16</sup>	$49,43 \pm 4,73$ <sup>126</sup>	$57,80 \pm 4,92$ <sup>1346</sup>
ФНО-а, пкг/мл исходно	$7,12 \pm 1,13$	$178,23 \pm 6,34$ <sup>1</sup>	$181,52 \pm 6,41$ <sup>1</sup>	$173,84 \pm 6,58$ <sup>1</sup>
через 7 дней		$106,43 \pm 5,88$ <sup>15</sup>	$109,38 \pm 5,61$ <sup>15</sup>	$119,71 \pm 5,93$ <sup>1345</sup>
через 14 дней		$39,44 \pm 5,24$ <sup>16</sup>	$45,27 \pm 5,25$ <sup>126</sup>	$49,37 \pm 5,81$ <sup>136</sup>
ИЛ-8, пкг/мл исходно	$13,41 \pm 1,49$	$161,12 \pm 5,78$ <sup>1</sup>	$163,24 \pm 5,83$ <sup>1</sup>	$169,21 \pm 5,94$ <sup>1</sup>
через 7 дней		$99,74 \pm 5,25$ <sup>15</sup>	$103,81 \pm 5,74$ <sup>125</sup>	$119,38 \pm 5,72$ <sup>1345</sup>
через 14 дней		$65,74 \pm 5,27$ <sup>16</sup>	$69,83 \pm 5,46$ <sup>126</sup>	$74,32 \pm 5,62$ <sup>1346</sup>

*Примечание.* <sup>1</sup> — различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны; <sup>2</sup> — различия между аналогичными показателями у больных 1-ой и 2-ой групп статистически достоверны; <sup>3</sup> — различия между аналогичными показателями у больных 1-ой и 3-ей групп статистически достоверны; <sup>4</sup> — различия между аналогичными показателями у больных 2-ой и 3-ей групп статистически достоверны; <sup>5</sup> — различия между исходными показателями и через 7 дней статистически достоверны; <sup>6</sup> — различия между исходными показателями и через 14 дней статистически достоверны.

контроля. Одновременно с этим было отмечено, что на фоне лечения ГБО уменьшалась активация ФНО-а на 7 сутки с  $178,23 \pm 6,34$  до  $106,43 \pm 5,88$  пкг/мл (на 40,3%,  $p < 0,001$ ) и до  $39,44 \pm 5,24$  пкг/мл на 14 сутки лечения, оставаясь повышенной почти в 5,4 раза по сравнению с группой контроля. К окончанию курсового лечения ГБО содержание в крови ИЛ-8 снизилось с  $161,12 \pm 5,78$  до  $65,74 \pm 5,27$  пкг/мл или в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными данными.

Включение в комплексную терапию беклометазон дипропионата при обострении заболевания способствовало снижению всех провоспалительных цитокинов, однако их депрессия была менее выражена по сравнению с больными 1-ой группы. Так, ИЛ-1Р к 7 дню лечения снизился с  $201,34 \pm 5,27$  до  $116,74 \pm 5,38$  пкг/мл (на 42,0%,  $p < 0,001$ ), к 14 дню — в 4,1 раза и составил  $49,43 \pm 4,73$  пкг/мл ( $p < 0,001$ ), оставаясь повышенным по сравнению с контрольной группой в 5,7 раза ( $p < 0,001$ ). После проведенной терапии беклометазоном дипропионатом к 7 и 14 дням лечения произошло высоко достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение уровня экспрессии ФНО-а на 39,7% и 75,1% соответственно. Несмотря на значительное снижение активности ФНО-а, содержание этого цитокина в крови оставалось достоверно повышенным в 6,4 раза по сравнению с группой контроля.

У больных 3-й группы, получавших только базисное лечение отмечено снижение активации всех провоспалительных цитокинов: уровень ИЛ-1Р к 7 дню лечения снизился с  $203,85 \pm 5,48$  до  $121,48 \pm 5,75$  пкг/мл (на 40,4%,  $p < 0,001$ ), к 14 дню в 3,5 раза и составил в целом по группе  $57,8 \pm 4,92$  пкг/мл ( $p < 0,001$ ). Одновременно с этим было отмечено, что на фоне базисной терапии уменьшалась активность ФНО-а на 7 сутки с  $173,84 \pm 6,58$  до  $119,71 \pm 5,93$  пкг/мл (на 31,1%,  $p < 0,001$ ), и до  $49,37 \pm 5,81$  пкг/мл на 14 сутки лечения, оставаясь повышенной в 6,9 раза по сравнению с группой контроля. По завершению курсового лечения содержание в крови ИЛ-8 снизилось с  $169,21 \pm 5,94$  до  $74,32 \pm 5,62$  пкг/мл или в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными данными.

Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к ускорению прогрессирования бронхолегочного патологического процесса и вторичному вовлечению в процесс других висцеральных органов. В качестве одного из механизмов вовлечения внутренних органов рассматривается полиорганные аутоиммунные реакции с формированием антител, направленных против не только структур респираторного аппарата, но и оболочек сердца,

щитовидной железы, суставов, эндокринных органов [9]. Рассмотрение данной проблемы с такой позиции позволяет лучше понять происхождение не только полиорганной, но и ухудшение течения (утяжеление) сочетанной (полиморбидной) патологии у больных ХОБЛ. Именно поэтому, превентивирование обострений является одной из важнейших задач ведения больных ХОЗЛ. В этой связи, подавление и реактивация воспаления является одним из главных патогенетических направлений лечения такой категории больных. Вместе с тем, если снижение активности системной воспалительной неспецифической реакции во многом осуществимо благодаря современным методам антиинфламаторного лечения, то влияние терапии на аутоиммунный компонент воспаления во многом остается мало изученным [4].

Несколько иначе обстоит дело с ХОБЛ производственной этиологии. При профессиональной ХОБЛ частички пыли могут рассматриваться в качестве триггера возникновения и поддержания воспаления [3]. Длительное, в течение десяти и более лет, воздействие газов, паров, пыли, дымов на эпителий дыхательных путей приводит первоначально к перегрузке мукоцилиарного аппарата, замедлению/остановке мукоцилиарного транспорта с нарушением респираторного клиренса. Это облегчает/ускоряет поступление агрессивных компонентов пыли в дистальные отделы респираторного тракта, где они в последующем повреждают эпителиальные клетки, альвеолоциты, инициируя хроническое интерстициальное воспаление. Другой путь активации/самоподдержания воспалительной реакции в этом случае заключается в непосредственном захвате частиц пыли или жидкостного аэрозоля макрофагами [2]. Невозможность эрадикации пыли, попавшей в легкие, приводит с одной стороны к возникновению механизмов системной защиты (например, развитие пневмосклероза склероза), а, с другой, к возникновению и самоподдержанию аутоиммунных реакций, результатом которых является диффузный склеротический процесс и постепенная утрата дыхательной поверхности [1, 4].

**Выводы.** У больных ХОБЛ развивается гиперактивация показателей глобальной воспалительной реакции.

ГБО как компонент комплексной краткосрочной лечебно-реабилитационной программы позволяет достоверно снизить активность системного воспаления даже более эффективно, чем ингаляционная терапия глюкокортикоидными гормонами.

Целесообразно оценить в перспективе влияние разных режимов терапии на частоту и тяжесть обострений ХОБЛ пылевой этиологии.

Также целесообразно изучить параметры специфической и неспецифической аутоиммунизации (противолегочные и противобронхиальные антитела, IgM ревматоидного фактора, циркулирующие иммунные комплексы). Весьма интересным является и вопрос, касающийся состояния фагоцитоза и возможностей его медикаментозной и немедикаментозной коррекции.

G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin, E.G. Lyashenko, E.N. Kosheleva, A.V. Sochilin, S.R. Zborovskiy

#### THE INFLUENCE OF DIFFERENT TREATMENT MODES ON THE PARAMETERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION ACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OF DUST ETIOLOGY

**Summary.** *The aim of the study was to analyze the effect of three modes of therapy on the indicators of the activity of the systemic inflammatory response in patients with chronic obstructive pulmonary disease of dusty etiology. According to the data obtained, this category of patients develops hyperactivation of the global inflammatory response. Hyperbaric oxygenation as a component of a comprehensive short-term treatment and rehabilitation program can reliably reduce the activity of systemic inflammation more effectively than inhalation therapy with glucocorticoid hormones. In the long term, it is advisable to study the parameters of specific and non-specific autoimmunization and the state of systemic phagocytosis.*

**Key words:** *parameters of activity of systemic inflammation, chronic obstructive pulmonary disease of dusty etiology, hyperbaric oxygenation*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адаптационная медицина: стратегия психофизиологического приспособления человека к критически

измененной окружающей среде / О. С. Глазачев, С. Ю. Крыжановская // Вестник международной академии наук. – 2019. – №1. С. – 48-55.

2. Бачинский О.Н. Системное воспаление при хронической обструктивной болезни легких профессиональной и непрофессиональной этиологии / О.Н. Бачинский, В.И. Бабкина, С.А. Прибылов // Курский научно-практический вестник. – 2011. – № 1. – С. 26–30.
3. Дифференцированная терапия различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких / Л.А. Шпагина, И.С. Шпагин, О.С. Котова, Т.И. Поспелова, О.Н. Герасименко // Пульмонология. – 2016. – №6. – С. 681-693.
4. Нарушения в иммунной системе у горнорабочих угольных шахт при пневмокониозе / О. Ю. Николенко, Д. О. Ластков, В. Ю. Николенко, Е. Г. Ляшенко // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 93–96.
5. Николенко О.Ю. Аутоімунні реакції при розвитку пневмокониозу / О.Ю. Ніколенко // Вісник гігієни та епідеміології. – 2011.– Т. 15, № 1. – С. 40–43.
6. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких / А.Г. Чучалин, Л.А. Шпагина, О.С. Васильева и др. // В кн. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. Серия «Национальные руководства». Под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. М.: GEOTAR, 2015. С. 293–338.
7. Хроническая обструктивная болезнь легких от воздействия производственных аэрозолей / О.С. Васильева, А.А. Гусаков, Е.Е. Гущина, Н. Кравченко // Пульмонология. – 2013. – №3. – С. 49–55.
8. Chronic obstructive pulmonary disease among residents of an historically industrialised area / A.C. Darby, J.C. Waterhouse, V. Stevens, C.G. Billings et al. // Thorax. – 2012. – Vol. 67(10). – P. 901-907.
9. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort / J. Miller, L.D. Edwards, A. Agustí et al. // Respir. Med. – 2013. – Vol.107(9). – P. 1376-1384.
10. Occupational exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / S.M. Alif, S.C. Dharmage, G. Bowatte et al. // Expert Rev. Respir. Med. – 2016. – Vol.10(8). – P. 861-872.