

Г.Я.Ступницька, О.І.Волошин

ВПЛИВ УЛЬТРАЗВУКОВИХ ІНГАЛЯЦІЙ ЛІПІНУ НА ВМІСТ У КОНДЕНСАТІ ВИДИХУВАНОГО ПОВІТРЯ ПРО- І ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ ІЗ СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (зав. – проф. О.І.Волошин)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Вивчені показники про- і протизапальних цитокінів у конденсаті видихуваного повітря (КВП) у 43 хворих на хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) із нормальним рівнем системного артеріального тиску (АТ) і в 47 – із супутньою артеріальною гіпертензією (АГ). Встановлено, що в період загострення ХОБ із нормальним АТ у КВП значно підвищується вміст інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), трансформувального фактора росту β_1 (ТФР- β_1) та інтерферону- γ (ІФН- γ). У хворих на ХОБ із супутньою АГ вміст ТФР- β_1 і ФНП- α у КВП значно перевищував за такі у хворих на ХОБ із нормальним рівнем АТ. Застосування в комплексному лікуванні хворих на ХОБ із нормальним рівнем АТ інгаляцій ліпіну призводило до зменшення ІЛ-1 β , ФНП- α , ІФН- γ , особливо ТФР- β_1 . У хворих на ХОБ із супутньою АГ використання інгаляцій ліпіну знижувало вміст у КВП ФНП- α , ТФР- β_1 .

Ключові слова: обструктивний бронхіт, цитокіни, артеріальна гіпертензія.

Вступ. В останні роки відмічається вірогідне збільшення числа пацієнтів із поєднаною патологією органів дихання та серцево-судинної системи [3]. Особливої уваги заслуговують хворі з поєднанням артеріальної гіпертензії та хронічного обструктивного бронхіту, що пов'язано з проблемою вибору програми комплексного лікування. Використання сучасних антигіпертензивних препаратів обмежується їх побічними ефектами (підвищення тону гладенької мускулатури бронхів за рахунок активації β_1 -адренорецепторів, кашель), тоді як бронхолітичні засоби (еуфілін, β_2 -адреноміметики, а також комбіновані препарати) підвищують частоту серцевих скорочень та системний артеріальний тиск. Очевидно постає проблема пошуку засобів, які мають багатофункціональну, полісистемну дію, що допомогло б зменшити побічний вплив засобів основної терапії.

Останніми роками з'являється все більше повідомлень про залежність реактивності дихальних шляхів при ХОБ від місцевого і системного утворення цитокінів [1], особливо таких прозапальних цитокінів, як інтерлейкін-1 і фактор некрозу пухлин [12]. За даними К.В.Чернушенко [7], при бронхо-легеневих захворюваннях різного генезу виявляються зсуви системного та місцевого імунітету, що проявляється кількісними і функціональними змінами лімфоїдних і фагоцитувальних клітин, гуморальних факторів, активацією специфічних реакцій, розвитком аутоімунізації тощо. Вважається, що локальна імунна відповідь при загостренні ХОБ розвивається переважно за Th1-типом, а цитокіни є активними чинниками запального процесу в бронхах [5]. Можна передбачити, що наявність поєднаної патології органів дихання і серцево-судинної системи буде супроводжуватися більш вираженими порушеннями в балансі між про- і протизапальними цитокінами, що сприятиме прогресуванню захворювання. Зазначене зумовлює пошуки засобів їх корекції.

Мета роботи. Вивчити вплив комплексного лікування з використанням ультразвукових інгаляцій ліпіну на баланс між про- і протизапальними цитокінами в КВП у хворих на ХОБ із нормальним рівнем системного АТ та супутньою АГ.

Матеріал і методи. Обстежено 43 хворих на ХОБ (I група) з нормальним рівнем системного артеріального тиску (АТ) і 47 хворих (II група) – з I-II стадією артеріальної гіпертензії (АГ) [25 осіб із супутньою гіпертонічною хворобою (ГХ) і 22 пацієнти – із симптоматичною гіпертензією (СГ)]. Вік пацієнтів становив від 19 до 63 років, тривалість захворювання – $8,56 \pm 0,46$ років. Верифікація діагнозів, а також ступінь і стадія захворювання встановлювалися згідно з опублікованими критеріями (Наказ МОЗ України №247 та №499). Ступінь тяжкості відповідав першій стадії ХОБ з першим ступенем легеневої недостатності. У всіх випадках хворі на ХОБ перебували в клініці з приводу загострення хвороби. Пацієнтів, хво-

рих на ХОБ та супутньою АГ турбували скарги на головний біль, запаморочення, емоційну лабільність, що значно погіршувало якість життя пацієнтів. Рівень систолічного і діастолічного АТ в II групі хворих становив відповідно $162,5 \pm 5,4$ мм рт.ст. і $96,4 \pm 1,6$ мм рт.ст. Усі пацієнти отримували комплексне лікування, яке включало: бронхолітики та мукоурегуляторні препарати, за показаннями – антибіотики, фізіотерапевтичні процедури. Хворим II групи призначалися малі дози еналаприлу (2,5 мг двічі на добу). За отриманим лікуванням особи були розподілені на репрезентативні за віком і статтю контрольну та основну групи. Пацієнтам основної групи, окрім зазначеної терапії, призначали ультразвукові інгаляції ліпіну в дозі 10-15 мг/кг маси тіла в 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду один раз на добу впродовж семи діб. Групу контролю склали 25 практично здорових осіб.

Збір конденсату видихуваного повітря (КВП) проводили на апараті власної конструкції, що дозволяє проводити стерилізацію робочих частин приладу.

Дослідження вмісту цитокінів у КВП проводили на імуноферментному аналізаторі "Униплан-М" (Росія) за допомогою наборів реагентів "ProCon IL-1 β " для визначення IL-1 β (Росія) та "ProCon TNF- α " (ООО "Протеиновый контур", Росія) для визначення ФНП- α . Вміст у КВП трансформувального фактора росту β_1 визначали методом імуноферментного аналізу реактивами "TGF- β_1 ELISA" фірми "DRG Instruments GmbH" (США), концентрацію інтерферону- γ – "IFN γ ELISA KIT" фірми "DIACLONE Research" (Франція).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з визначенням t-критерію Стьюдента за програмою "БіоСтат" [2] на РС IBM 586.

Результати дослідження та їх обговорення. Загострення хронічного запального процесу у хворих на ХОБ з нормальним рівнем системного АТ і супутньою АГ характеризувалася значним підвищенням вмісту прозапальних цитокінів – IL-1 β і ФНП- α , а також ТФР- β_1 та ІФН- γ (табл.). Варто відмітити, що у хворих на ХОБ із супутньою АГ рівень ТФР- β_1 і ФНП- α у КВП вірогідно був вищим, ніж у хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ.

Під впливом медикаментозної терапії в досліджуваних групах хворих виявлялася позитивна динаміка симптомів захворювання. Проте в пацієнтів контрольної групи довше на 2-3 дні зберігався кашель та задишка при фізичному навантаженні, сухі хрипи при аускультатії легень. Використання стандартної терапії у хворих на ХОБ із нормальним системним АТ не змінювала вміст у КВП IL-1 β , ТФР- β_1 та ІФН- γ і викликала незначне зменшення кількості ФНП- α (-25,4%). У хворих на ХОБ та супутньою АГ використання стандартної терапевтичної програми призводило до зниження рівня ФНП- α на 28,0 і 37,7%, ТФР- β_1 – на 32,1 і 45,5% відповідно решта показників не зазнавала суттєвих змін (див. табл.).

У разі включення до комплексного лікування ультразвукових інгаляцій ліпіну у хворих на ХОБ з нормальним рівнем АТ та з супутньою АГ спостерігалася значна позитивна клінічна динаміка, що виражалася в послабленні симптомів інтоксикації, інтенсивності кашлю, задухи, покращання відходження харкотиння, зменшення кількості гнійних елементів у ньому, сухих і вологих хрипів при аускультатії легень. При цьому у хворих на ХОБ із супутньою АГ було відмічено зменшення показників систолічного і діастолічного тиску, а також зменшилися скарги на головний біль, запаморочення, шум у вухах. Пацієнти відмічали також суб'єктивне покращання якісних показників життя: збільшення толерантності до фізичного навантаження, покращання сну й апетиту, та емоційного стану. При вивченні вмісту цитокінів у КВП при використанні комплексної терапії ультразвукових інгаляцій у хворих на ХОБ із нормальним АТ (див. табл.) спостерігалася зниження рівня IL-1 β на 16,7%, ФНП- α – на 26,3%, ІФН- γ – на 20,0% відносно вихідного рівня. Особливого зменшення в КВП зазнавав рівень ТФР- β_1 (-47,4%), який був на 35,0% нижчим порівняно з контрольною групою хворих на ХОБ з нормальним АТ. У хворих на ХОБ із супутньою АГ при використанні ультразвукових інгаляцій ліпіну спостерігалася вірогідне зменшення вмісту ФНП- α на 29,6 і 30,7%, ТФР- β_1 – на 50,4 і 51,6% відповідно. Хоча жоден із досліджуваних показників нормалізації не зазнавав.

Відомо, що при захворюваннях легень цитокіни залучаються в інфекційно-запальний процес на рівні імунних механізмів і ефекторного ланцюга, у більшості визначаючи направленість, важкість і динаміку патологічного процесу [4,5]. Прозапальні цитокіни володіють нейротропними ефектами та здатні ініціювати посилену експресію молекул адгезії на поверхні епітеліальних і ендотеліальних клітин бронхолегеневого апарату [11]. Сумарний ефект цих процесів виражається в активації нейтрофілів і альвеолярних макрофагів, які створюють на рівні слизової оболонки бронхіального дерева потужний прооксидантний і профібротичний потенціал [9]. У

Таблиця

Вплив комплексного лікування з використанням інгаляцій з лініном на вміст у конденсаті видихуваного повітря цитокінів у хворих на хронічний обструктивний бронхіт із нормальним рівнем артеріального тиску та із супутньою системою артеріальної гіпертензії (х±Sx)

Показники, що вивчаються	Контроль (правильно здорові люди) n=24	Нормальний рівень артеріального тиску (I група), n=43		Артеріальна гіпертензія (II група) n=47			Основа група хворих на ХОБі з СГ (ліпін), n=12
		Контрольна група хворих на ХОБі (ліпін), n=20	Контрольна група хворих на ХОБі з I X, n=15	Основа група хворих на ХОБі з I X, n=10	Контрольна група хворих на ХОБі з СГ, n=10	Основа група хворих на ХОБі з СГ, n=12	
Інтерлейкін-1β, пг/мл	35,34±2,05	147,20±10,84 ¹ p<0,001 138,60±8,19 ² p ₁ >0,05	154,30±8,36 ¹ p<0,001 128,60±7,51 ² p ₁ <0,05, p ₂ >0,05	181,60±14,20 ¹ p<0,001 156,90±10,90 ² p ₁ >0,05	170,00±16,50 ¹ p<0,001 142,50±14,30 ² p ₁ >0,05, p ₂ >0,05	187,40±15,90 ¹ p<0,001 169,60±14,80 ² p ₁ >0,05	171,30±13,90 ¹ p<0,001 143,40±13,30 ² p ₁ >0,05, p ₂ >0,05
Фактор некрозу пухлин-α, пг/мл	36,33±2,73	171,10±11,52 ¹ p<0,001 127,70±7,18 ² p ₁ <0,05	164,80±10,00 ¹ p<0,001 121,50±5,52 ² p ₁ <0,05 p ₂ >0,05	223,60±17,50 ¹ p<0,001 p ₂ <0,05 160,90±10,99 ² p ₁ <0,05	213,40±22,20 ¹ p<0,001 150,20±14,00 ² p ₁ <0,05 p ₂ =0,05	228,10±21,00 ¹ p<0,001 p ₂ <0,05 142,20±15,30 ² p ₁ <0,05	221,50±19,90 ¹ p<0,001 p ₂ <0,05 153,50±12,00 ² p ₁ <0,05, p ₂ >0,05
Трансформувальний фактор росту-β1, пг/мл	16,65±1,54	71,63±6,45 ¹ p<0,001 64,63±4,63 ² p ₁ >0,05	79,98±3,62 ¹ p<0,001 42,03±4,21 ² p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	98,49±8,35 ¹ p<0,001 p ₂ <0,05 66,91±7,44 ² p ₁ <0,05	120,20±11,17 ¹ p<0,001 p ₂ <0,05 59,57±6,82 ² p ₁ <0,05, p ₂ >0,05	102,70±8,46 ¹ p<0,001 p ₂ <0,05 56,00±7,90 ² p ₁ <0,05	137,50±15,10 ¹ p<0,001 p ₂ <0,05 66,60±8,40 ² p ₁ <0,05, p ₂ >0,05
Інтерферон-γ, пг/мл	31,25±2,30	145,90±6,58 ¹ p<0,001 144,00±6,86 ² p ₁ >0,05	163,70±7,13 ¹ p<0,001 131,00±5,04 ² p ₁ <0,001, p ₂ >0,05	146,60±8,50 ¹ p<0,001 121,60±11,60 ² p ₁ >0,05	151,10±10,00 ¹ p<0,001 142,80±8,90 ² p ₁ >0,05, p ₂ >0,05	136,70±8,20 ¹ p<0,001 128,70±9,70 ² p ₁ >0,05	142,80±8,90 ¹ p<0,001 122,80±6,80 ² p ₁ >0,05, p ₂ >0,05

Примітки: p - ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; p₁ - ступінь вірогідності різниць показників до та після лікування всередині кожної групи; p₂ - ступінь вірогідності різниць показників в I II групах до початку лікування; p₃ - ступінь вірогідності різниць показників у контрольній і основній групах після лікування; n - число спостережень; 1- при поступленні в стаціонар, 2- при виписці зі стаціонару

свою чергу, підвищений рівень генерації нейтрофілами активних форм кисню і виділення протеаз може призводити до пошкоджуючої їх дії на тканини легень [7]. Останнє пояснює виникнення додаткових порочних кіл у патогенезі бронхообструкції, а саме зміною адренергічної структури бронхіального дерева і відповідно їх реактивність, що реалізує емфіземогенез [12] і провокує розвиток бронхоектазів [10].

Отримані результати дослідження вмісту цитокінів у КВП свідчать, що до початку лікування у хворих на ХОБ у конденсаті видихуваного повітря значно підвищується вміст ІЛ-1 β і ФНП- α , ТФР- β , та ІФН- γ . Зазначене узгоджується з даними літератури. Підвищений рівень ТФР- β , та незначна динаміка інших показників у КВП у хворих на ХОБ із супутньою АГ вказує на те, що в даного контингенту осіб проліферативні й запальні процеси в бронхіальному дереві більш виражені та відображають нову якість хвороби, що значно погіршує перебіг і прогноз захворювання.

Найбільша ефективність впливу ліпіну на рівень цитокінів у КВП в наших дослідженнях пояснюється тим, що ліпін здатен відновлювати структуру клітинних та ліпосомних мембран. Зменшення ступеня бронхообструкції за рахунок протизапальних і антиоксидантних [8] ефектів ліпіну призводить до пригнічення запального процесу на рівні бронхоальвеолярного апарату. Зниження АТ у хворих на ХОБ із супутньою АГ ймовірно пов'язано із системними ефектами ліпосом, що підтверджено даними експериментальних досліджень антигіпертензивних властивостей ліпіну [6].

Висновки.

1. У хворих на ХОБ із нормальним рівнем АТ та з супутньою АГ у період загострення недуги в КВП значно підвищувався вміст прозапальних цитокінів – ІЛ-1 β і ФНП- α , а також ТФР- β , та ІФН- γ . У пацієнтів із супутньою АГ вміст ТФР- β , і ФНП- α у КВП перевищував аналогічні величини у хворих з нормальним рівнем АТ.

2. Застосування в комплексному лікуванні пацієнтів, хворих на ХОБ та нормальним рівнем АТ ультразвукових інгаляцій ліпіну призводило до зменшення ІЛ-1 β , ФНП- α , ІФН- γ , особливо ТФР- β . Використання аналогічного підходу у хворих на ХОБ із супутньою АГ супроводжувалося зниженням вмісту в КВП лише ФНП- α , ТФР- β , що відображає більш виражені проліферативні й запальні процеси в бронхіальному дереві.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним вбачається подальше дослідження ефективності використання лікування хворих на ХОБ із супутніми захворюваннями серцево-судинної системи ліпосомальних форм як бронхолітичних засобів, особливо сучасних пролонгованих β_2 -агоністів, так і препаратів з протизапальними властивостями для локального застосування.

Література. 1. Гельцер Б.И., Маркелов Е.В., Просекова Е.В., Кочеткова Е.А. Система цитокинов и болезни органов дыхания // Терапевт. арх. - 2002. - Т.74, № 11. - С.94-99. 2. Глатц С. Медико-биологическая статистика. - М.: Практика, 1999. - 459 с. 3. Денисюк В.И. Болезни сердца и сосудов в сочетании с патологией других органов и систем. - Винница. - 2002. - 352 с. 4. Зубова С.Г., Окулов В.Б. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей α и трансформирующего фактора роста β в процессе ответа макрофага на активацию // Иммунология. - 2001. - № 5. - С.18-22. 5. Комлев А.Д., Калинин И.М., Сысоев К.А. и др. Цитокиновый профиль у больных хронической обструктивной болезнью легких // Мед. иммунол. - 2002. - Т.4, № 1. - С.87-92. 6. Хромов О.С. Вплив ліпіну на зміни системного кровообігу у спонтанно-гіпертензивних щурів // Ліки. - 2000. - № 3-4. - С.30-36. 7. Чернушенко Е.Ф., Феценко Ю.И., Круглова И.Ф. и др. Варианты нарушения иммунного статуса у больных хроническим бронхитом // Укр. пульмонол. ж. - 2000. - № 1. - С.12-15. 8. Юхимець В.О. Ефективність фосфоліпідних ліпосом в комплексному патогенетичному лікуванні синдрому дихальної недостатності при захворюваннях органів дихання. Автореф. дис. ... докт. мед. наук / АМН України, І-т фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського. - К., 1996. - 41 с. 9. Afzal M., Huang C.Y., Cardenas P. Acroginosa LPS Stimulation of Nitric Oxide and Cytokine Production From Human Bronchial Epithelial Cells (BEC). A Model for Cystic Fibrosis (CF) // J. Allergy, Clin. Immunol. - 2000. - Vol. 105, № 1. - Pt 2. - S. 107. 10. Buron M.E., Blanco Q.A., Garrote J.A. et al. Cytocinas y displasia bronchopulmonar // An. Esp. Pediat. - 1998. - Vol. 49, № 2. - P.116-119. 11. Kampf C., Relova A.J., Sandier S. Effect of TNF-Alpha, TNF-gamma and IL-beta on normal bronchial epithelial cells // Eur. Respir. J. - 1999. - Vol. 14, № 1. - P. 84-91. 12. Welte T., Wiesner O., Reinhold D. Cytokine profiles in alveolar macrophages of patients with ILD, COPD and acute pneumonia // Eur. Respir. - 1998. - Vol. 28, № 12. - P. 2088.

THE INFLUENCE OF ULTRASOUND LIPIN INHALATIONS ON THE CONTENT OF PRO- AND ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES IN A CONDENSATE OF EXPIRED AIR IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS AND CONCOMITANT ARTERIAL HYPERTENSION

H. Ya. Stupnytska, O. I. Voloshyn

Abstract. The authors have studied the parameters of pro- and antiinflammatory cytokines in a condensate of expired air (CEA) in 43 patients suffering from chronic obstructive bronchitis (COB) with a normal level of arterial pressure (AP) and in 47 subjects with concomitant arterial hypertension (AH). It has been established that during the period of exacerbation of COB with normal AP the content of interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor α (TNF- α), transforming growth factor (TFG- β_1) and interferon- γ (IFN- γ) considerably increase. In COB patients with concomitant AH the content of TFG- β_1 and TNF- α in CEA considerably exceeded those in patients with a normal level of AP. The use of lipin inhalations in multimodality therapy of COB patients with a normal level of AP resulted in a decrease of IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , especially TFG- β_1 . The use of lipin inhalations in patients with concomitant AH diminished the content of TNF- α , TFG- β_1 in CEA.

Key words: obstructive bronchitis, cytokines, arterial hypertension.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. -2004. -Vol. 8, №1. -P.117-121.

Надійшла до редакції 29.01.2004 року