

УДК616.248-035-039.73-08

DOI: 10.12737/article_58e32a86065e31.62595630

КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**М.В.Антонюк, Е.Е.Минеева, А.В.Юренко, О.Н.Фотина, К.К.Ходосова**

*Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский
институт медицинской климатологии и восстановительного лечения,
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г*

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – обосновать применение низкочастотных импульсных магнитных полей в комплексной реабилитации пациентов с частично контролируемой бронхиальной астмой. Проведен сравнительный анализ эффективности лечения между группами больных, получающих базисную медикаментозную терапию (n=33), и пациентами, которые получали комплексное лечение, включающее аналогичную базисную медикаментозную терапию в сочетании с низкочастотной магнитотерапией (n=30). Эффективность проводимой реабилитации оценивали через месяц, учитывая данные клинического наблюдения, результаты опросника по контролю симптомов астмы (ACQ-5 тест), показатели функции внешнего дыхания, показатели клеточного иммунитета и уровня цитокинов в сыворотке крови. Полученные результаты исследования показали патогенетическую обоснованность применения базисной терапии в комплексе с низкочастотной магнитотерапией при реабилитации больных частично контролируемой бронхиальной астмой. Сочетанное воздействие постоянным и импульсным магнитным полем на фоне медикаментозной терапии позволило повысить эффективность лечения и достичь контроля над симптомами заболевания без увеличения медикаментозной нагрузки. Эффективность лечения повышается за счет мягкой стимуляции пролиферации клеток лимфоидного ряда и выработки клетками цитокинов, которые регулируют все этапы воспалительной реакции в органах и иммунный ответ организма в целом. Применение медицинской технологии позволит минимизировать риск обострений и повысить качество жизни больных бронхиальной астмой.

Ключевые слова: бронхиальная астма, реабилитация, магнитотерапия.

SUMMARY**COMPLEX REHABILITATION OF PATIENTS WITH ASTHMA****M.V.Antonyuk, E.E.Mineeva, A.V.Yurenko, O.N.Fotina, K.K.Khodosova**

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73 g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

The research objective is to justify the use of low-frequency impulsive magnetic fields in complex rehabilitation of patients with partially controlled asthma. There was done the comparative analysis of efficiency of treatment between the groups of the patients receiving basic medicamentous therapy (33 people) and patients who received the complex treatment including similar basic drug therapy in combination with low-frequency magnetic therapy (30 people). The efficiency of the rehabilitation was estimated in a month; the data of clinical observation, the results of the questionnaire upon the control of symptoms of asthma (ACQ-5 test), the indicators of lung function, cellular immunity and the level of cytokines in the blood serum were taken into account. The received results of the research showed pathogenetic validity of the controller therapy application together with low-frequency magnetic therapy at rehabilitation of patients with partially controlled asthma. The combined influence of constant and impulsive magnetic field against the background of drug therapy allowed to increase the efficiency of treatment and to achieve control over disease symptoms without increasing the drug loading. The efficiency of the treatment gets higher due to the mild stimulation of proliferation of lymphoid cells and production of cytokines which regulate all the stages of inflammatory reaction in organs and the immune response of the organism in general. The use of medical technology will allow to minimize the risk of exacerbations and to increase the quality of life of patients with asthma.

Key words: asthma, rehabilitation, magnetic therapy.

Бронхиальная астма (БА) является серьезной глобальной проблемой здравоохранения. Люди всех возрастов во всем мире страдают этим хроническим заболеванием дыхательных путей, которое при недостаточно эффективном лечении может значительно ограничивать повседневную жизнь пациентов и даже приводить к смерти. Проблема БА, которая продолжает усложнять и сокращать жизнь миллионов людей, объединила ведущих специалистов для разработки стратегии ведения больных. Приоритет в лечении этого заболевания принадлежит медикаментозной терапии [10]. В настоящее время ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются наиболее эффективными противовоспалительными средствами для лечения БА. Однако, учитывая трудности в подборе оптимальных дозировок, наличие массы побочных эффектов, рост аллергизации населения, актуальными остаются разработка и внедрение в практику новых безопасных и эф-

фективных методов лечения, позволяющих снизить дозу лекарственного препарата и продлить период ремиссии [2]. Положительное влияние на течение БА оказывает сочетание медикаментозного лечения и физиотерапевтических методов. Одним из таких методов является магнитотерапия, обладающая противовоспалительным, противоотечным, антикоагулянтным, обезболивающим, стимулирующим репаративные процессы и иммуномодулирующим эффектами. Магнитные поля широко используются в лечении различных заболеваний. Однако лечебное действие низкочастотного импульсного магнитного поля в сочетании с постоянным магнитным полем у больных БА изучено недостаточно. Использование низкочастотных импульсных магнитных полей позволяет синхронизировать его действие с биологическими ритмами организма, развитие положительных хронобиологических эффектов способствует оптимизации процесса лечения [4].

Цель настоящего исследования – обосновать применение низкочастотных импульсных магнитных полей в комплексной реабилитации пациентов с частично контролируемой БА.

Материалы и методы исследования

На условиях добровольного информированного согласия в исследование включено 63 пациента (средний возраст $37,52 \pm 1,27$ лет), из них 43 женщины и 20 мужчин с диагнозом БА легкой и средней степени тяжести, частично контролируемого течения. Диагноз астмы выставлен в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2015 г.) [10]. Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинской декларации «Рекомендации для врачей по биомедицинским исследованиям на людях» (2013).

В ходе исследования сформированы 2 группы наблюдения. В 1 группу включены 33 человека (средний возраст $36,79 \pm 1,84$ лет), в том числе 8 мужчин и 25 женщин. Во 2 группу вошли 30 человек (средний возраст $38,41 \pm 1,76$ лет), из них 12 мужчин, 18 женщин. Пациенты 1 группы получали базисную медикаментозную терапию фиксированной комбинацией ИГКС с β_2 -агонистами длительного действия и β_2 -агонисты короткого действия по требованию. Пациенты 2 группы получали комплексное лечение, включающее аналогичную базисную медикаментозную терапию в сочетании с магнитотерапией, сочетающей комбинированное воздействие импульсного и постоянного магнитного поля на область грудной клетки сзади с двух сторон, на аппарате BTL-5818SLM Combi (BTL Industries Limited, Великобритания) ежедневно. На курс 8-10 процедур.

Исследование функции внешнего дыхания проводили с помощью спирометрии на аппарате MasterScreenBody (CareFusion, Германия). Оценивали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и соотношение этих параметров

(ОФВ₁/ФЖЕЛ). Для определения степени обратимости обструкции проводили пробу с ингаляционным бронходилататором сальбутамолом в дозе 400 мкг. Для оценки контроля симптомов астмы использовали опросник (ACQ-5 тест). Активность воспалительного процесса оценивали по состоянию клеточного звена иммунитета (CD4+, CD8+, CD16+) методом проточной цитофлуориметрии (набор «BD Multitest 6-color TBNK»). Цитокиновый профиль оценивали по уровню про- и противовоспалительных цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A), определяемых в сыворотке крови методом проточной цитометрии (тест-система CytometricBeadArray фирмы BD, США) на цитометре FAC-Scanto II.

Эффективность назначенной терапии оценивали через месяц, учитывая данные клинического наблюдения (частота ночных и дневных приступов удушья в неделю, выраженность кашля, потребность в бронхолитиках короткого действия в течение суток), результаты опросника по контролю симптомов астмы (ACQ-5 тест), показатели функции внешнего дыхания (по данным спирографии), показатели клеточного иммунитета и уровня цитокинов в сыворотке крови.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0. Для выявления значимых различий сравниваемых показателей использовали t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведен сравнительный анализ эффективности лечения пациентов между группами. Клиническая картина в обеих группах наблюдения практически одинаковая (табл. 1). У пациентов 1 и 2 групп констатировано улучшение общего состояния, отсутствие симптомов дыхательного дискомфорта, повысилась толерантность к физической нагрузке, исчезла потребность в β_2 -агонистах короткого действия более двух раз в неделю в дневное время (в 1 группе у 76%, во 2 группе у 74% пациентов) и чаще двух раз в месяц в ночное время (в 1 группе у 50%, во 2 группе у 26% пациентов). Показатели функции внешнего дыхания также изменились незначительно (в 1 группе ОФВ₁/ФЖЕЛ достоверно повысился на 7%, во 2 группе – на 5%). Качество жизни пациентов во 2 группе значительно улучшилось: результат ACQ-5 теста достоверно снизился на 38%, что соответствует уровню полного контроля ($< 0,75$ баллов), в то время как в 1 группе результат ACQ-5 теста достоверно снизился на 23%, оставаясь на уровне частичного контроля астмы (0,75-1,5 балла).

У пациентов 1 и 2 групп исходный уровень общего числа лимфоцитов крови в процентном соотношении и абсолютном количестве практически не отличался от уровня у здоровых лиц (табл. 2). Анализ уровня основных субпопуляций Т-лимфоцитов не выявил значимых изменений. В обеих группах после лечения отмечалась тенденция к снижению абсолютного количества CD8+ лимфоцитов (цитотоксические Т-лимфоциты). Эти клетки участвуют в поддержании аллергического вос-

паления в дыхательных путях, способствуя развитию хронического процесса. Снижение их количества можно отнести к положительной динамике. По мнению ряда авторов [1, 2, 3, 5–8] у больных БА в стадии клинической ремиссии наблюдается угнетение Т-клеточного звена иммунитета и повышение вазоактивных медиаторов – цитокинов, свидетельствующих о сохранении воспалительного процесса за счет активации Th2 типа иммунного ответа. Кроме того, во 2 группе произошло достоверно значимое снижение относи-

тельного ($p < 0,01$) и абсолютного ($p < 0,05$) количества естественных киллеров (CD16+). Являясь продуцентами важнейших провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, эти клетки способны оказывать влияние на течение иммунной реакции при воспалении. Снижение содержания CD16+ во 2 группе свидетельствует о более выраженном противовоспалительном действии комплексного лечения, включающего базисную медикаментозную терапию в сочетании с магнитотерапией.

Таблица 1

Динамика показателей бронхиальной проходимости и контроля над симптомами астмы на фоне проводимого лечения (M±m)

| Показатели | 1 группа (n=33) | | 2 группа (n=30) | |
|------------------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|
| | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| ОФВ ₁ , % от долж. | 95,42±2,87 | 95,89±4,28 | 93,96±2,98 | 97,15±3,3 |
| ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % от долж. | 74,85±1,59 | 80,18±1,57* p=0,024 | 76,47±1,54 | 80,31±1,09* p=0,020 |
| АСQ-5 тест, баллы | 1,34±0,02 | 1,03±0,04*** p=0,0001 | 1,26±0,04 | 0,77±0,04*** p=0,0001 |

Примечание: * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$ – статистическая значимость различий показателей до и после лечения.

Таблица 2

Динамика показателей клеточного иммунитета и уровня цитокинов на фоне проводимого лечения (M±m)

| Показатели | Здоровые лица | 1 группа (n=33) | | 2 группа (n=30) | |
|-----------------|---------------|---|---|---|---|
| | | До лечения | После лечения | До лечения | После лечения |
| Лимфоциты, % | 34,90±0,90 | 33,31±1,51 | 35,06±1,39 | 36,09±1,60 | 35,01±1,34 |
| Лимфоциты, тыс. | 1804,80±75,90 | 1779,15±93,44 | 1857,71±100,19 | 1886,38±103,57 | 1736,46±108,03 |
| CD4+, % | 39,80±1,20 | 42,21±1,81 | 39,11±1,41 | 39,33±1,60 | 43,31±1,30 |
| CD4+, тыс. | 728,60±31,40 | 742,51±23,41 | 722,60±25,20 | 733,5±21,80 | 741,40±26,70 |
| CD8+, % | 23,50±1,01 | 24,21±0,91 | 21,51±1,11 | 22,23±0,98 | 23,30±0,99 |
| CD8+, тыс. | 421,10±21,70 | 437,51±19,81 | 393,50±18,56 | 413,71±20,80 | 397,95±19,90 |
| CD4+/CD8+ | 1,86±0,09 | 1,78±0,11 | 1,91±0,10 | 1,95±0,16 | 1,94±0,15 |
| CD16+, % | 15,2±0,9 | 15,56±0,93 | 15,78±0,88 | 15,8±0,77 | 12,45±0,85** p ₂ =0,003 |
| CD16+, абс. | | 267,49±18,06 | 289,6±21,56 | 271,34±18,89 | 212,8±20,14* p ₂ =0,021 |
| IL-4, pg/ml | 75,49±11,32 | 136,21±10,39*** p _{1-к} =0,0003 | 172,02±10,81* p ₁ =0,024 | 170,02±12,41*** p _{2-к} =0,0001 | 156,77±18,29 |
| IL-6, pg/ml | 37,78±6,24 | 73,38±6,46*** p _{1-к} =0,0004 | 53,6±6,27* p ₁ =0,022 | 65,33±6,55** p _{2-к} =0,030 | 69,12±11,96 |
| IL-10, pg/ml | 33,10±3,15 | 31,39±3,29 | 35,41±5,1 | 32,71±3,51 | 39,45±1,53 |
| IL-17A, pg/ml | 352,16±41,70 | 660,76±24,46*** p _{1-к} =0,0001 | 519,70±22,10*** p ₁ =0,0004 | 690,38±27,64*** p _{2-к} =0,0001 | 522,04±42,45** p ₂ =0,003 |

Примечание: * – $p_{1,2} < 0,05$, ** – $p_2 < 0,01$, *** – $p_{1,2} < 0,001$ – статистическая значимость различий показателей до и после лечения; ** – $p_{2-к} < 0,01$, *** – $p_{1-к,2-к} < 0,001$ – статистическая значимость различий показателей 1 и 2 групп по сравнению с группой здоровых лиц.

При статистической обработке данных исследования цитокинового профиля выявлены следующие закономерности. В обеих группах больных БА отмечен первично повышенный исходный уровень IL-4, IL-6, IL-17A по сравнению с группой здоровых ($p < 0,01$; $p < 0,001$), количественное содержание IL-10 существенно не отличалось от нормальных значений (табл. 2). Такое количественное распределение медиаторов воспаления характеризует длительный хронический процесс. Динамики содержания IL-10 – цитокина с выраженным противовоспалительным эффектом, в обеих группах после лечения не выявлено. Этот цитокин является медиатором острого воспаления. Иммуносупрессивная роль IL-10 в регуляции защитных реакций связана с контролем гиперактивации воспаления. Учитывая, что обследование проводилось вне фазы обострения, вполне закономерно отсутствие значимых изменений данного показателя. У пациентов 1 группы на фоне базисной терапии выявлено достоверное увеличение содержания IL-4 ($p < 0,05$), являющегося одним из важнейших противовоспалительных цитокинов, стимулятором гуморального звена иммунитета и аллергии, а так же негативным регулятором развития реакций клеточного иммунитета. Повышение продукции IL-4 свидетельствует о развитии аллергопатологии, видимо одной медикаментозной терапии недостаточно для торможения воспаления. Во 2 группе у пациентов на фоне комплексного лечения наблюдалась тенденция к снижению уровня IL-4, что говорит о положительной динамике воспалительного процесса у больных БА. Под действием ИГКС в 1 группе отмечалось достоверно значимое снижение уровня IL-6 ($p < 0,05$), во 2 группе на фоне снижения уровня IL-4 отмечено незначительное увеличение содержания IL-6. Последний может действовать как провоспалительный, так и противовоспалительный цитокин, синтезируется активированными макрофагами и Т-клетками и стимулирует иммунный ответ. В настоящее время доказано наличие отдельной сигнальной системы для нового семейства цитокинов IL-17. Они играют важную роль в развитии воспалительных, аллергических заболеваний, участвуют в защите организма от бактериальных агентов. Один из основных цитокинов этой группы IL-17A действует как защитный фактор, участвуя в индуцировании продукции основных компонентов врожденного иммунитета дыхательных путей. Но увеличенная продукция IL-17A приводит к воспалению дыхательных путей и повышению гиперреактивности эпителия легких [3, 5, 9]. В обеих группах наблюдения на фоне проводимого лечения отмечено достоверно значимое снижение уровня IL-17A ($p < 0,01$; $p < 0,001$).

Таким образом, низкочастотная магнитотерапия является одним из наиболее безопасных, эффективных, легко выполнимых и хорошо совместимых с другими лечебными средствами методов физиотерапии при комплексной реабилитации пациентов с частично контролируемой БА.

Выводы

1. Комплексное лечение больных БА с использова-

нием медикаментозных средств и низкочастотной магнитотерапии положительно влияет на течение заболевания, улучшает параметры функции внешнего дыхания, оказывает иммуномодулирующее действие.

2. Сочетанное воздействие постоянным и импульсным магнитным полем на фоне базисной медикаментозной терапии позволяет повысить эффективность лечения и достичь контроля над симптомами заболевания без увеличения медикаментозной нагрузки. Эффективность лечения повышается за счет мягкой стимуляции пролиферации клеток лимфоидного ряда и выработки клетками цитокинов, которые регулируют все этапы воспалительной реакции в органах и иммунный ответ организма в целом.

3. Полученные результаты исследования показали патогенетическую обоснованность комплексного применения базисной терапии в сочетании с низкочастотной магнитотерапией при реабилитации больных частично контролируемой БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонович Ж.В., Царев В.П., Гончарова Н.В. Естественные регуляторные Т-клетки и цитокины у больных бронхиальной астмой в разные периоды заболевания // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2012. №4. С.35–44.
2. Барабаш Е.Ю., Калинина Е.П., Гвозденко Т.А., Степанова О.П. Влияние комплексной реабилитационной терапии на состояние интерферонового статуса у пациентов с бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып.57. С.25–29.
3. Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме // Пульмонология. 2009. №4. С.96–102.
4. Илларионов В.Е. Магнитотерапия. М: Либроком, 2009. 136 с.
5. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. 552 с.
6. Кириллова Н.А., Деев И.А., Кремер Е.Э., Огородова Л. М., Черногорюк Г.Э. Субпопуляции Т-регуляторных клеток при бронхиальной астме и гетерогенных фенотипах хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень сибирской медицины. 2011. Т.10, №1. С.48–54.
7. Клиническая иммунология и аллергология. Руководство для практических врачей / под ред. Л.А.Горячкиной, К.П.Кашкина. М.: Миклош, 2009. 432 с.
8. Степанова О.П., Гвозденко Т.А., Фотина О.Н., Барабаш Е.Ю. Эффективность действия импульсного магнитного поля на иммунологические показатели у больных бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. 2015. Т.17, №S. С.110.
9. Хаитов Р.М. Иммунология. М: ГЭОТАР Медиа, 2011. 521 с.
10. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Update 2015). URL: <http://ginasthma.com>

REFERENCES

1. Antonovich Zh.V., Tsarev V.P., Goncharova N.V.

Naturally occurring T-regulatory cells and cytokines in bronchial asthma patients observed during the different periods of the disease. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* 2012; 4:35–44 (in Russian).

2. Barabash E.Yu., Kalinina E.P., Gvozdenko T.A., Stepanova O.P. The effect of comprehensive rehabilitation therapy on the interferon status in patients with asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2015; 57:25–29 (in Russian).

3. Dugarova I.D., Anaev E.H., Chuchalin A.G. About a role of cytokines in asthma. *Pul'monologiya* 2009; 4:96–102 (in Russian).

4. Illarionov V.E. Magnetotherapy. Moscow: Librokom; 2009 (in Russian).

5. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. St. Petersburg: Foliant; 2008 (in Russian).

6. Kirillova N.A., Deyev I.A., Kremer Ye.E.,

Ogorodova L.M., Chernogoryuk G.E. T-regulatory cells subpopulation in bronchial asthma and heterogeneous phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* 2011; 10(1): 48–54 (in Russian).

7. Goryachkina L.A., Kashkin K.P., editors. Clinical immunology and allergology. Guidance for practitioners. Moscow: Miklosh; 2009 (in Russian).

8. Stepanova O.P., Gvozdenko T.A., Fotina O.N., Barabash E.Yu. The effectiveness of pulsed magnetic field on immunological parameters in patients with bronchial asthma. *Meditinskaya immunologiya* 2015; 17(S):110 (in Russian).

9. Haitov R.M. Immunology. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian).

10. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Update 2015). Available at: www.ginasthma.com

Поступила 23.01.2017

Контактная информация

Марина Владимировна Антонюк,

доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения,
НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения,
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.

E-mail: vfdnz@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Marina V. Antonyuk,

MD, PhD, DSc, Professor, Head of Laboratory of Rehabilitation Treatment,
Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment,
73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation.

E-mail: vfdnz@mail.ru