

**С.С. Панина,
Н.А. Санина**

СИСТЕМНЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

*УкрГос НИИ МСПИ
г. Днепропетровск*

Ключевые слова: *хроническое обструктивное заболевание легких профессионального генеза, липоксин А4, системное воспаление, вазонат*

Key words: *occupational COPD, lipoxin A4, systemic inflammation, Vasonat*

Резюме. *Досліджено можливості корекції рівня системного запалення, що має місце у хворих на ХОЗЛ професійної етіології, шляхом включення до стандартного комплексу терапії препаратів цитокоректорів, зокрема, препарату вазонат (meldonium). Доведено збільшення рівня ліпоксину А4 після проведеної комплексної терапії, що свідчить про зниження рівня системного запалення та відновлення протизапального резерву організму. Показано ефективність та безпечність препарату вазонат (meldonium) у комплексній медикаментозній реабілітації даного контингенту хворих.*

Summary. *Possibilities of correction of systemic inflammation level in patients with occupational COPD, by inclusion into standard treatment of cytocorrecting medical products, such as Vasonat (meldonium) were assessed. It was proved the increasing of lipoxin A4 level after complex treatment; this shows diminishment of systemic inflammation level and restoration of anti-inflammation resources of organism. It was shown efficacy and safety of Vasonat (meldonium) in complex medical rehabilitation of such category of patients.*

Заболевания органов дыхания, в частности, ХОЗЛ, являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения. По данным ВОЗ, к 2020 году ХОЗЛ будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е в структуре смертности населения, и будет являться причиной до 5 миллионов смертей в год. В Европе ежегодно регистрируется не менее 200-300 тысяч летальных исходов вследствие ХОЗЛ, из них до 15% случаев – вследствие ХОЗЛ профессиональной этиологии. За последние 30 лет смертность больных ХОЗЛ в развитых странах значительно выросла – более чем в 3 раза среди мужчин и в 15 раз среди женщин. Прямые затраты на лечение пациентов с ХОЗЛ в США превышают таковые на лечение пациентов с бронхиальной астмой, онкологическими заболеваниями и туберкулезом и составляют 14,7 млрд. долларов в год.

На Украине первичная инвалидность вследствие ХОЗЛ профессиональной этиологии была впервые проанализирована в 2008 г. и составила 0,5 на 10 тыс. населения трудоспособного возраста. Основной вклад в этот показатель вносят регионы с развитой горной промышленностью, такие как Донецкая, Днепропетровская, Луганская, Львовская области [4].

ХОЗЛ профессиональной этиологии в сравнении с непрофессиональным ХОЗЛ имеет ряд специфических особенностей, связанных с различием патофизиологических субстратов при данных нозологиях. Так, комбинированное воздействие промышленной пыли и токсических веществ на слизистую оболочку бронхов приводит к развитию более выраженного системного воспаления, а наличие в промышленных аэрозолях сенсибилизирующих веществ – к возникновению астмоподобных изменений бронхолегочной системы [1,3].

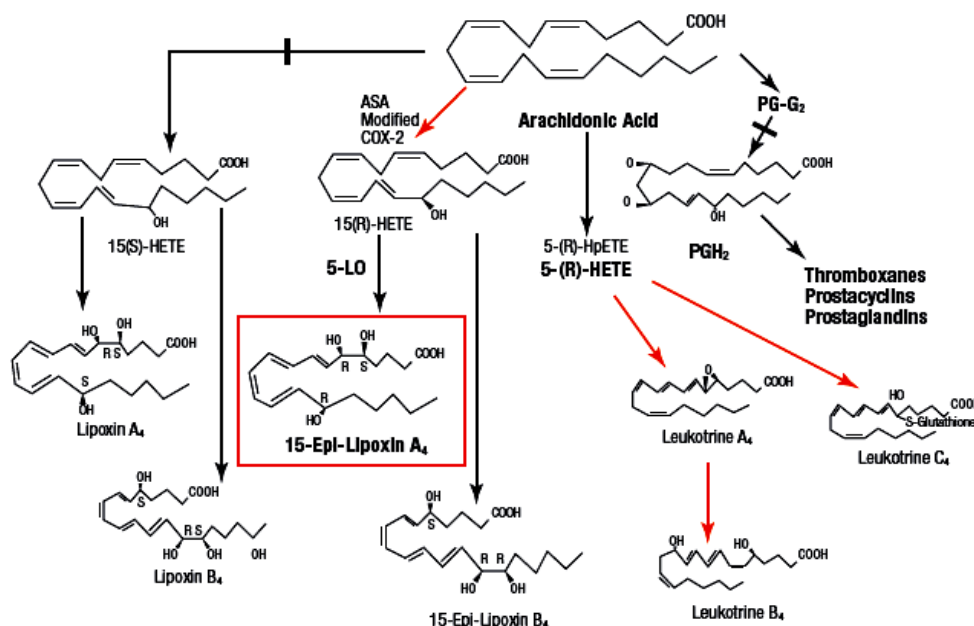
При длительном персистировании системных воспалительных процессов возникают необратимые изменения в слизистой оболочке бронхов, которые выражаются в атрофии и склерозировании бронхиальной стенки, склерозе гладкой мускулатуры бронхов, атрофии и склерозе бронхиальных желез. Показано, что такие изменения происходят вследствие нарушения завершающих этапов воспалительного процесса [2].

Воспалительный процесс обладает четкой стадийностью. На различных этапах его развития в нем принимают участие различные эндогенные медиаторы.

На стадии инициации происходит активация хемокинов, простагландинов, лейкотриенов и т.д., имеющая «взрывной» характер, и в течение нескольких часов воспаление переходит во вторую стадию – развития. В очаге воспаления накапливаются продукты разрушения патогена, собственных тканей организма и апоптотические нейтрофилы. Поскольку эти продукты являются стимуляторами воспаления, то вторая стадия может продолжаться сколь угодно долго. Если процесс завершения воспаления будет недостаточно интенсивным и миграция нейтрофилов в очаг воспаления будет ингибирована не до конца, воспаление может перейти в хроническую

форму. Для предотвращения такого сценария на стадии развития воспаления в организме происходит переключение синтеза медиаторов с провоспалительных на противовоспалительные, или медиаторы завершения (простагландин D2, резольвины, липоксины).

В последние годы исследованию процесса завершения воспаления уделяется значительное внимание. Были выделены и изучены основные эндогенные низкомолекулярные медиаторы, стимулирующие начало стадии завершения – производные арахидоновой кислоты липоксины, в частности, липоксин A4 (рис.).



Пути синтеза липоксина A4 в организме

Липоксин A4 обладает способностью ингибировать миграцию нейтрофилов путем подавления их хемотаксической активности, то есть он способен ингибировать процессы нейтрофильного воспаления. Изучение его уровня при различных заболеваниях, сопровождающихся процессами системного воспаления, является перспективным направлением в понимании патофизиологических реакций [6,7].

Существует несколько путей воздействия на уровень системного воспаления. Одним из новых подходов является применение лекарственных препаратов – цитокорректоров [5], в частности, мультимодального цитокорректора-вазоната (meldonium). Данный препарат обладает способностью оказывать корректирующее действие на энергетический метаболизм путем активации альтернативного механизма энергоснабжения –

гликолиза, и на клеточном уровне в организме снижается потребление кислорода. Кроме того, вазонат (meldonium) способствует связыванию свободных радикалов за счет усиления синтеза предшественника карнитина гамма-бутиробетаина. С клинической точки зрения этот препарат способствует повышению физической и умственной работоспособности, оказывает тонизирующее влияние на нервную систему и стабилизирует вегетативный тонус.

Целью данной работы являлось изучение эффективности применения цитокорректоров в комплексном лечении у больных с профессиональным ХОЗЛ и влияния препарата вазонат (meldonium) на клинико-функциональное состояние пациентов, а также на процесс системного воспаления и, соответственно, на уровень липоксина A4 крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В клинике института было обследовано 30 пациентов с ХОЗЛ профессионального генеза I-II стадии вне обострения, средний возраст $53,8 \pm 6,8$ года, пылевой стаж $53,8 \pm 6,8$ года, длительность заболевания $14,5 \pm 7,1$ года, средний ОФВ1 $69,5 \pm 3,4\%$. К стандартной терапии (бронхолитики, муколитики, эуфиллин) с первого дня лечения был добавлен препарат вазонат (meldonium) производства «OlainFarm», Латвия, в дозе 750 мг в сутки в течение 30 дней. Результаты лечения оценивали с помощью анализа клинических данных, проведения теста 6-минутной ходьбы, оценки степени одышки по шкале Борга, а также определения уровня липоксина А4 в плазме крови больных до и после лечения. Группу контроля составили 20 здоровых лиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После окончания курса лечения все больные отмечали улучшение общего самочувствия. Все пациенты отмечали уменьшение выраженности одышки, интенсивности кашля, улучшение отхождения мокроты.

Также больными было отмечено субъективное ощущение улучшения переносимости физической нагрузки – уменьшение выраженности одышки при подъеме по наклонной местности и увеличение количества лестничных маршей, которые могли пройти пациенты. Если до лечения пациенты могли подняться без одышки в среднем на 1,5 лестничных марша, то после лечения – на 2,5 марша.

При анализе данных объективного клинического обследования пациентов в большинстве случаев было отмечено уменьшение количества сухих хрипов в легких, а у некоторых пациентов дыхание стало менее ослабленным.

Результаты нашего исследования показали повышение толерантности к физической нагрузке, которая оценивалась с помощью проведения 6-минутного шагового теста. Среднее значение пройденной дистанции после проведенного лечения выросло с 352,8 м до 396,6 м, средний прирост составил 38,57 м, что является клинически значимым для данной категории больных.

Количественная оценка субъективного уровня одышки по шкале Борга, проводимая во время теста с физической нагрузкой, показала значительное ее уменьшение. Так, исходный уровень одышки до проведения теста с физической нагрузкой составлял в среднем 2,6 балла, что соответствовало уровню одышки, ближе к умеренной. После проведенного лечения этот показатель снизился до 2,3 балла, что соответствовало легкой одышке. Уровень одышки до

лечения после проведенного теста с физической нагрузкой составлял 4,4 балла – значительно выраженная одышка, ближе к тяжелой. После лечения этот балл снизился до 4,1, что соответствует выраженной одышке (табл. 1).

Таблица 1

Показатели толерантности к физической нагрузке до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения
Дистанция 6-минутного шагового теста, м	352,8	396,6*
Средний уровень одышки по шкале Борга до физической нагрузки, баллы	2,6	2,3
Средний уровень одышки по шкале Борга после физической нагрузки, баллы	4,4	4,1

Примечание: * полученные данные достоверны с $p < 0,05$.

Таким образом, при включении в стандартную схему терапии препарата вазонат (meldonium) у больных значительно улучшилась переносимость физических нагрузок – больные способны преодолевать большее расстояние при менее выраженном дыхательном дискомфорте.

При анализе уровней показателя системного воспаления липоксина А4 в плазме крови пациентов до начала лечения отмечалось снижение среднего уровня липоксина А4 до 0,16 нг/мл, тогда как у здоровых лиц в среднем этот показатель составлял 0,38 нг/мл. После проведенного комплексного лечения, в т.ч. с применением препарата вазонат, уровень липоксина А4 у группы пациентов с профессиональным ХОЗЛ составил в среднем 0,25 нг/мл (табл. 2).

Полученные результаты демонстрируют, что при применении препарата вазонат (meldonium) в дозе 750 мг в сутки вероятно стимуляция синтеза противовоспалительных веществ, в частности, липоксина А4 путем снижения интенсивности оксидантного стресса и восстановления энергетического метаболизма. Таким образом, липоксин А4 может служить одним из параметров мониторинга эффективности терапии, направленной на снижение уровня системного воспаления.

При применении препарата отмечалась хорошая его переносимость, ни у одного пациента не отмечалось побочных реакций и нежелательных явлений.

Уровни липоксина А4 плазмы крови до и после проведенного лечения

	Липоксин А4 до лечения, нг/мл	Липоксин А4 после лечения, нг/мл	p 1-2*
Основная группа	0,16±0,71	0,25±0,63	<0,05
Контрольная группа	0,38±0,75	0,36±0,74	<0,05

Примечание. *p1-2 – достоверность сравнения основной и контрольной групп.

ВЫВОДЫ

1. Применение вазоната (meldonium) в комплексном лечении больных профессиональным ХОЗЛ способствовало улучшению клинико-функционального состояния пациентов, повышению физической работоспособности и толерантности к физической нагрузке. Препарат показал хорошую переносимость и безопасность.

2. Результаты изучения противовоспалительного медиатора липоксина А4 в динамике показали снижение выраженности уровня системных воспалительных процессов и восстановление

противовоспалительных ресурсов организма пациентов с ХОЗЛ профессионального генеза при включении в терапию мультимодального цитокорректора мелдониума (вазонат).

3. Таким образом, для повышения эффективности реабилитации пациентов с ХОЗЛ и восстановления компенсаторных возможностей организма по подавлению воспалительных реакций в схему терапии рекомендовано включение препарата - цитокорректора вазоната (meldonium) в дозе 750 мг в сутки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карнаух Н.Г. Актуальные вопросы профессиональной патологии легких / Н.Г. Карнаух, Т.А. Ковальчук. – К.: Книга, 2004. – 104с.
 2. Кирьяков В.А. Изучение окислительного метаболизма в профпатологии: (обзор литературы) / В.А. Кирьяков, Н.А. Павловская, Л.М. Саапоппель // Медицина труда и пром. экология. – 2004. – № 4. – С. 22–25.
 3. Кундієв Ю. Професійна захворюваність в Україні у динаміці довгострокового спостереження / Ю. Кундієв, А. Нагорна // Укр. журнал з проблем медицини праці. – 2005. – № 1. – С. 3-11.
 4. Медико-соціальна характеристика інвалідів та фактори, що зумовлюють інвалідність внаслідок професійних захворювань легень / А.В. Іпатов,

С.С. Паніна, Н.А. Саніна [та ін.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2009. – Т. 13, №1. – С. 89-93.
 5. Применение тимарина для коррекции нутритивной недостаточности и системного воспаления больных ХОБЛ / В.А. Невзорова, Д.А. Бархатова, П.А. Лукьянов, Е.А. Кочеткова // XIV Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство»: сборник материалов конгресса: (тез. докл.). – М., 2007. – С. 165.
 6. Lee T.H. Lipoxin A4: a novel anti-inflammatory molecule? / T.H. Lee // Thorax. – 1995. – Vol. 50., N 2. – P.111-112.
 7. McMahon B. Lipoxins: endogenous regulators of inflammation / B.McMahon, C.Godson // Am. J. Physiol Renal Physiol. – 2004. – Vol.286. – P.189-201.

