

Клинико-иммунологическая эффективность иммунофизиотерапии у больных бронхиальной астмой, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких

О.В. Смирнова

Витебский государственный медицинский университет

Clinical and immunological effectiveness of the immune physiotherapy in patients with features of both asthma and chronic obstructive pulmonary disease

A.U. Smirnova

Vitebsk State Medical University

Аннотация

Цель исследования: оценить клинико-иммунологическую эффективность иммунофизиотерапии (ультразвук, коротко частотные волны, лазерное излучение) у больных бронхиальной астмой (БА) с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы: Исследование проходило по протоколу слепого рандомизированного контролируемого клинического проспективного сравнительного исследования в параллельных группах. В исследование были включены 80 больных 40-65 лет, имеющих клинико-лабораторные и функциональные спирометрические признаки одновременно БА и ХОБЛ. Все больные, получавшие базисную терапию, рандомизированы на равные группы: получающие ультразвук (УЗ) на область проекции вилочковой железы над яремной ямкой, КВЧ на биологически активные точки, комбинированную двухцветную лазерную терапию. Контрольная группа физиотерапию не получала. Оценивали клинико-функциональные показатели, уровень контроля БА, а также экспрессию активационных маркеров CD25, CD38, CD69, CD71, HLA-DR лимфоцитами, уровни периферических гемопоэтических стволовых клеток - CD34+117+, дизинтегриновой металлопротеиназы ADAM-33 в сыворотке крови.

Результаты. Иммунофизиотерапия на фоне базисной терапии привела к увеличению числа дней без симптомов астмы в сравнении с контрольной группой к уменьшению приема β_2 агонистов. Около 70% больных не имели обострений в течение 3 месяцев. Полный или частичный контроль над симптомами астмы достигнут у большинства пациентов: у 80% (16/4) больных с УЗ терапией, у 65% (13/7) больных с КВЧ терапией, у 70% (14/6) больных с комбинированной лазерной терапией. У больных без иммунофизиотерапии у 40% (8/12). Снижился коэффициент бронхообструкции, повысился индекс и ОФВ₁/ФЖЕЛ. Иммунофизиотерапия вызывала изменения в

Summary

The aim of our study was to investigate clinical and immunological effectiveness of the immune physiotherapy in patients with features of both asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and Methods. We performed blind, randomized, controlled clinical prospective comparative study in parallel group. 80 patients 40-65 years with clinical, laboratory and functional spirometric features of both asthma and COPD were included in the study. The patients with basic therapy were randomized on groups. There are patients with ultrasound (US) on the supraclavicular fossa in the thymus area, patients with extremely high frequency (EHF) therapy, patients with combined two-color laser therapy and patients without therapy. We assessed the clinical and functional characteristics, the level of asthma control, as well as the expression of the activation markers CD25, CD38, CD69, CD71, HLA-DR lymphocytes, levels of peripheral hematopoietic stem cells - CD34+ 117 + and level A Disintegrin And Metalloproteinase -33 (ADAM-33) in the serum.

Results. In groups of patients with physiotherapy the number of days without asthma symptoms increased and number of β_2 agonists decreased in compared with the group without physiotherapy. 70% this patients were without exacerbations for 3 months. Well or partly control of asthma symptoms was achieved in the majority of patients: 80% (16/4) in patients with ultrasound therapy, 65% (13/7) patients with EHF therapy, 70% (14/6) patients with combined laser therapy, 40% (8/12) in patients without physiotherapy. The ratio of bronchial obstruction increased, FEV1/ FVC ratio increased. Physiotherapy led to changes in the expression of activation markers, levels of ADAM-33 and CD34 + 117 + cells.

Conclusion. It was established that immuno physiotherapy increases asthma control and reduces the number exacerbation, decreases of bronchial obstruction, improves the quality of life of patients. Ultrasonic increases the number of activated

экспрессии активационных маркеров, уровнях ADAM-33 и CD34+117+ клеток.

Вывод. Установлено, что иммунофизиотерапия повышает контроль за течением заболевания, уменьшает обострения и обструкцию бронхов, повышает качество жизни больных; УЗ увеличивает в крови количество активированных CD25+ и CD71+ клеток, снижает количество зрелых Т-лимфоцитов CD3+HLA-DR+, лимфоцитов с маркером активации CD38+, гемопоэтических стволовых клеток CD34+117+. КВЧ-терапия кратковременно повышает уровень металлопротеиназы ADAM-33, а затем снижает. Лазерная терапия увеличивает количество клеток с маркером ранней активации CD69. Иммунологические данные показывают, что каждый метод имеет свои точки приложения в системе иммунитета при сходной клинической эффективности.

Ключевые слова

Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, физиотерапия, иммунокоррекция

Введение

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это гетерогенные и отличающиеся по причинам и патогенезу возникновения заболевания. В настоящее время [1, 2] БА рассматривают как комплекс синдромов со многими клиническими фенотипами, основными характеристиками которых является гиперреактивность, обструкция и гиперреактивное аллергическое воспаление дыхательных путей.

При ХОБЛ тоже выделяют разные клинические фенотипы: бронхитический, эмфизематозный и фенотип с частыми обострениями [3, 4].

Наличие у пациента комбинации признаков ХОБЛ и БА (asthma - COPD overlap syndrome (ACOS)) описано как синдром одновременного присутствия симптомов повышенной гиперчувствительности в сочетании с не полностью обратимой обструкцией дыхательных путей [5].

Известно, что синдром ACOS наблюдается у больных с более тяжелым течением заболевания, чем с ХОБЛ и БА по отдельности. Это касается как респираторных симптомов, так и функции легких. Течение болезни у таких больных характеризуется частыми, длительными, плохо купируемыми обострениями, что приводит к быстрому прогрессированию заболевания и смерти.

Двойной диагноз БА+ ХОБЛ часто служит критерием исключения для участия больных в клинических исследованиях, посвященных отдельно ХОБЛ или БА. Поэтому когорта больных с ACOS фенотипом слабо изучена.

CD25 + and CD71 + blood cells, reduces of the number of mature T lymphocytes CD3 + HLA-DR +, of lymphocytes with activation marker CD38 +, of hematopoietic stem cells CD34 + 117 +. EHF-therapy increases level metalloproteinase ADAM-33 on short time, and then decreases. Laser therapy increases the number of cells with the early activation marker CD69. Our data indicated that each physiotherapy method has its own point of application in the immune system with a similar clinical efficacy.

Keywords

Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, physiotherapy, immunotherapy.

Современные принципы лечения бронхиальной астмы построены на воспалительной модели заболевания - чем активнее воспаление дыхательных путей и сильнее тяжесть течения заболевания, тем большие дозы противовоспалительных препаратов необходимы для постоянного контроля симптомов заболевания. Между тем, противовоспалительная терапия не позволяет получить стойкую безлекарственную ремиссию заболевания и не предотвращает его прогрессирования. Возникает проблема восстановления нормальных свойств барьера слизистой оболочки дыхательного тракта, нормализации активности реагирующих систем организма, предупреждения рецидивов заболевания.

Фармакотерапия ХОБЛ носит паллиативный характер, основной упор делается на бронхорасширяющее средства, совершенно не влияя на патогенетические основы хронизации воспалительного процесса в легких и развитие ремоделирования бронхов.

В связи с этим в настоящее время актуален поиск способов безлекарственной иммунокоррекции этих обструктивных заболеваний, в том числе и с помощью физических факторов.

Имунофизиотерапия – интенсивно развивающееся направление неспецифической иммунокорректирующей терапии, в которой используются источники физической энергии [6, 7].

Физические факторы как источники энергии могут изменять иммунологическую реактивность путем прямого воздействия на органы системы иммунитета или опосредованно через нервную

и эндокринную систему [6, 8]. Как правило, сильные воздействия оказывают иммунодепрессивный эффект, а слабые и частично средние – стимулирующий (гормезисный характер).

Имунофизиокоррекция – иммунокоррекция физическими факторами путем воздействия на систему иммунитета и проводимая под контролем оценки иммунного статуса, способствует прерыванию патологических процессов.

Ранее нами был опубликован обзор и анализ литературы [8], посвященной методам иммунофизиотерапии больных обструктивными заболеваниями. Установлены и исследованы многие иммуномодулирующие эффекты физических факторов. Некоторые из них с успехом применяют в медицине для лечения и реабилитации БА и ХОБЛ. В ряде случаев – при тяжелом течении заболевания, поливалентной лекарственной аллергии или идиопатической непереносимости лекарственных средств назначение немедикаментозных методов иммунофизиокоррекции является, чуть ли не единственным способом получить клинический и иммунологический эффект. Однако некоторые сведения иммунотропного воздействия физических факторов противоречивы. Нет четких методических рекомендаций по применению того или иного физического фактора для иммунокоррекции при БА и ХОБЛ, что требует дальнейшего изучения методами доказательной медицины и внедрения в клиническую практику.

Учитывая вышеизложенное, целью исследования было изучить клинико-иммунологическую эффективность иммунофизиотерапии с помощью ультразвука, коротко частотных волн, лазерного излучения) у больных с БА, ассоциированной с ХОБЛ.

Материалы и методы

Исследование проходило на базе аллергологического, пульмонологического и физиотерапевтического отделений Витебской областной клинической больницы по протоколу слепого рандомизированного контролируемого клинического проспективного сравнительного исследования в 2009-2012 г.г. Протокол исследования одобрен комитетом по этике Витебской областной клинической больницы.

Критерии включения в исследование: В исследование включали больных в возрасте от 40 до 65 с верифицированным диагнозом аллергической и псевдоаллергической формы [9] БА средней степени тяжести (GINA, 2009 [10]), имеющих функциональные спирометрические характеристики одновременно БА и ХОБЛ (n=80):

- объем форсированного выдоха за первую секунду $ОФВ_1 < 80\%$ от должного;
- отношение $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легкого $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$;
- позитивный бронходилатационный тест после ингаляции 400 мкг сальбутамола (увеличение ЖЕЛ ≥ 200 мл и $ОФВ_1 \geq 12\%$ от исходного).

Все участники исследования дали и собственноручно заполнили добровольное информированное согласие.

Критерии исключения из исследования: наличие противопоказаний для проведения физиотерапевтических методов воздействия (кожные заболевания в зоне воздействия в стадии обострения, острые воспалительные заболевания, лихорадка, заболевания крови; заболевания сердечно-сосудистой системы, почек и печени в стадии декомпенсации, судорожный синдром, тромбоз в области воздействия, новообразования, беременность, острые инфекционные заболевания, имплантированный кардиостимулятор); нарушение испытуемым режима исследования; нежелание испытуемого продолжать участие в исследовании; участие в другом клиническом исследовании.

В каждой группе проведена простая одномоментная рандомизация с использованием лототрона с равным количеством карточек, помеченных литерами латинского алфавита А, В, С, D. Для каждого больного буква извлекаемой карточки определяла метод физиотерапевтического воздействия:

- группе А (n=20) УЗ на область яремной ямки грудины в направлении проекции вилочковой железы;
- группе В (n=20) КВЧ на биологически активные точки;
- группе С (n=20) комбинированная двухцветная лазерная терапия на биологически активные точки;
- группе D (n=20) физиотерапевтическое воздействие не проводили.

Методика физиотерапии воздействия:

- Группа А. Ультразвуком мощностью 0,4-0,5 Вт/см² воздействовали через надключичную ямку загрудинно на область проекции вилочковой железы в течении 5 мин ежедневно 10 процедур (аппарат «Sonopuls 490», Нидерланды).
- Группа В. КВЧ воздействие на биологически активные точки по 6 минут (общее воздействие 30 мин.) 10 процедур на аппарате «Прамень», Беларусь:
 - VC22 тянь-ту - на 0,7 см выше середины верхнего края яремной вырезки грудины;

- V13 фэй-шу - на уровне промежутка между остистыми отростками III и IV грудных позвонков в сторону от средней линии на 1,5 см справа и слева;
- G14 хэ-гу - между I и II пястными костями правой и левой руки.
- Группа С. Комбинированное двухцветное локальное лазерное облучение на аппарате «Родник-1», Беларусь. Воздействие осуществляется контактно - компрессионным воздействием на точки акупунктуры сначала «синим», потом «красным», лазером (табл. 1) ежедневно 10 процедур:
 - VC22 тянь-ту - на 0,7 см выше середины верхнего края яремной вырезки грудины;
 - V13 фэй-шу - на уровне промежутка между остистыми отростками III и IV грудных позвонков в сторону от средней линии на 1,5 см справа и слева;
 - G14 хэ-гу - между I и II пястными костями правой и левой руки.
- Группа D. Контрольная группа без физиотерапии.
- Параллельно с физиотерапией пациенты получили стандартную противоастматическую терапию согласно рекомендациям GINA 2009 [10] и протоколам обследования и лечения Министерства Здравоохранения Республики Беларусь (РБ) [16]. В качестве базисной терапии были назначены ингаляционные кортикостероиды в средних дозах в сочетании с длительно действующими β2 агонистами ежедневно, а так же короткодействующие β2 агонисты по потребности.

Объект исследования:

Демографическая и клиническая характеристика больных представлена в таблице 2.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на аппарате МАС-1. Состояние бронхиальной проходимости оценивали методом спирометрии с бронходилатационным тестом (400 мкг сальбутамола).

Для оценки степени контролируемости БА использовали АСТ-тест (Asthma Control Test) и АСQ-5 (Asthma Control Questionnaire) опросник.

АСТ содержит 5 вопросов с 5-и бальной шкалой ответов состояния здоровья за последние 4 недели. Интерпретацию результатов АСТ-теста проводили по сумме баллов: 25 баллов — полный контроль; 20—24 балла — БА контролируется хорошо, но не полностью; 19 баллов и меньше — неконтролируемая БА, 14 баллов — критический уровень [11, 12].

АСQ-5 состоит из 5 вопросов и 6-бальной шкалой ответов и отражает состояние здоровья последней недели. Общий балл АСQ-5 вычисляется как среднее арифметическое для 5-ти ответов:

- <0,5-0,75 – хороший контроль,
- 0,75-1,5 – промежуточный контроль,
- >1,5 – неконтролируемая астма [13, 14].

Для оценки качества жизни больных БА нами использована русская версия специфического опросника качества жизни больных БА AQ 20 [15]. Опросник AQ 20 содержит 20 вопросов, на которые пациенту необходимо ответить «да», «нет», «затрудняюсь ответить». Анализировали количество положительных ответов. Самый высокий показатель качества жизни по опроснику AQ 20 равен 0 баллов, а самый худший –20 баллов.

Анкеты (АСТ, АСQ-5, AQ 20) заполняли при опросе пациентов методом интервью.

Группы были однородны по возрасту, полу, статусу курения, индексу массы тела продолжительности заболевания, функциональным спирометрическим характеристикам, количеству обострений, уровню контроля БА и качеству жизни.

Для оценки эффективности терапии и рисков неблагоприятных исходов (обострения и фиксированная обструкция бронхов) применяли следующие конечные точки:

1. Первичные
 - 1.1. количество обострений за три месяца;
 - 1.2. число дней без симптомов астмы, ингаляций β2-агонистов, обострений за 3 месяца;
 - 1.3. число доз короткодействующих β2-агонистов (вопрос №4 АСТ-теста).
2. Вторичные

Таблица 1. Дозиметрические показатели комбинированной локальной трехцветной лазеропунктуры на аппарате «Родник-1»

Очередность воздействия	Мощность (мВт)	Время (сек)
«Синий» светодиод	4-5	20-30
Пауза	-	5-10
«Красный» лазер	10-15	15-30

2.1. уровень контроля БА (опросники АСТ, АСQ-5);

2.2. качество жизни больных БА (опросник АQ 20).

3. Третичные

3.1. экспрессия активационных маркеров CD25, CD38, CD69, CD71, HLA-DR лимфоцитами;

3.2. уровень периферических гемопоэтических стволовых клеток - CD34+117+;

3.3. уровень дизинтегриновой металлопротеиназы ADAM-33 (A Disintegrin And Metalloproteinase) в сыворотке крови;

3.4. показатели ФВД (ОФВ₁%, бронходилатационный тест (коэффициент бронхообструкции (КБ)), постбронходилатационный ОФВ₁/ФЖЕЛ %);

График измерения конечных точек представлен в таблице 3.

Иммунологические исследования проводили с помощью проточного цитометра Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc. США). Для фенотипирования клеток крови на проточном цитометре использовали моноклональные антитела производства «Invitrogen Corporation».

Цитокины и иммуноглобулины в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием фотометра универсального «Витязь Ф300» (Беларусь) и наборов ИФА производства ООО Цитокин, Россия, Вектор-Бест, Россия.

Общий анализ крови проводили на полуавтоматическом геманализаторе.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 6,0. Полученные данные не имели характер нормального распределения. Для статистического анализа применяли непараметрические методы (критерии Крускала — Уоллиса и Фридмана, с последующим апостериоральным сравнением методом Ньюмена — Кейлса). Для определения статистической значимости, в анализе таблиц сопряженности использовали критерии Фишера и χ^2 с поправкой поправки Йетса. Значение показателей приводим в виде - медиана и величины интерквартильного размаха Me (25%;75%). Различия считали достоверными при вероятности $p < 0,05$ и мощности метода (β) 20%.

Результаты

Первичные конечные точки

Для оценки эффективности терапии и рисков неблагоприятных исходов оценивали количе-

ство обострений за три месяца наблюдений и число дней без симптомов астмы, ингаляций β_2 -агонистов (таб.4).

Обострение рассматривали как острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов (прогрессивное нарастание одышки, кашля, свистящих хрипов, чувства сдавления грудной клетки или комбинация этих симптомов), которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии.

Вторичные конечные точки

После окончания курса физиотерапии (10 дней лечения) полный или частичный контроль над симптомами астмы достигнут у большинства пациентов: у 85% (17/3) в группе А (УЗ), у 80% (16/4) в группах В (КВЧ) и С (лазер) (таб. 5). В группе D без физиотерапии полный или частичный контроль над симптомами астмы за 10 дней фармакотерапии достигнут у 50% (10/10) больных. Разница в уровне контроля за симптомами астмы между группами А (УЗ) и D (без ФТ) достоверна ($p_{A-D} = 0,043$).

Через 3 месяца наблюдений контролируемое или частично-контролируемое течение последней недели (опросник АСQ-5), а так же за последние 4 недели (АСТ-тест) БА достигнуто у 80% (16/4) пациентов А (УЗ) группы, у 65% (13/7) пациентов В (КВЧ) группы, у 70% (14/6) пациентов С (лазер) группы, у 40% (8/12) пациентов D (без ФТ) группы. Различия достоверны между группами А (УЗ) и D (без ФТ) ($p_{A-D} = 0,024$).

За время наблюдения отмечено значительное улучшение общего состояния пациентов, прекращение приступов удушья и достоверное улучшение качества жизни больных. Как видно из данных, приведенных в таблице 5 до лечения качество жизни больных оценивалось в 14-16 баллов. Через 3 месяца наблюдения внутри каждой группы больных качество жизни значительно улучшилось. Снижение частоты обострений, уменьшение ночных приступов удушья и, соответственно, улучшение качества жизни пациентов отмечено во всех группах больных, что отразилось на изменении баллов от 3 до 8. У больных группы А (УЗ) оно изменилось, примерно, на 5 баллов (с 14 до 9); у больных группы В (КВЧ) оно возросло на 7 баллов (с 15 до 8); у больных группы С (лазер) качество жизни возросло на 8 баллов (с 16 до 8); и у группы D (без ФТ) увеличилось примерно на 3 балла (с 15 до 12 баллов). Влияние способа лечения на повышение качества жизни отмечено между группами

Таблица 2. Демографическая и клиническая характеристика больных

Показатели	Группы			
	A (n=20) УЗ на область проекции вилочковой железы	B (n=20) КВЧ на биологически активные точки	C (n=20) Комбинированная двухцветная лазерная терапия	D (n=20) Контрольная группа
Возраст, г.	51(47;57)	51(44;54)	48(45;54)	48(42;52)
Пол, м/ж	17/3	13/7	14/6	15/5
Длительность заболевания, г.	21(13;30)	18(12;25)	19(13;24)	19(14;26)
Статус курения на момент исследования, да/нет	15/5	14/6	13/7	13/7
Индекс массы тела, кг/м ²	27(24;30)	27(23;30)	25(22;29)	28(23;31)
ОФВ ₁ %	75(70;78)	75(72;79)	75(73;77)	73(72;76)
Постбронходилатационный ОФВ ₁ /ФЖЕЛ %	66(61;60)	62(58;66)	63(57;67)	65(58;66)
КБ%	18(13;19)	15(14;19)	15(14;19)	16(15;19)
Число обострений за последний год	3(2;4)	3(2;4)	3(3;4)	4(2;4)
Шкала контроля АСТ тест, балл	11(9;13)	13(12;16)	12(11;15)	12(10;13)
Шкала контроля ACQ-5, балл	3,4(2,7;4)	3,1(2,6;3,6)	3,7(2,7;4)	3,1(2,6;3,5)
Качество жизни по опроснику AQ-20, балл	14(12;16)	15(12;17)	16(13;18)	15(13;19)

Примечание: КБ - коэффициент бронхообструкции (% увеличения ОФВ₁ от исходного после вдыхания 400 мкг сальбутамола). Данные представлены как Ме (25;75), * р<0.05.

Таблица 3. График измерения первичных, вторичных и третичных конечных точек

Параметр обследования	Включение в исследование	Физиотерапия 10 дней			
		До первой физиотерапевтической процедуры	30 мин после окончания первой физиотерапевтической процедуры	11 день наблюдения	3 месяц наблюдения
Анализ критериев включения/исключения	X				
Оформление информированного согласия	X				
Спирография	X			X	X
Общий анализ крови		X	X	X	
Определение количества экспрессии лейкоцитами активационных маркеров		X	X	X	
Определение количества периферических ГСК		X	X	X	
Уровень ADAM-33		X		X	X
Опрос АСТ тест	X				X
Опрос ACQ-5	X			X	X
Опрос AQ 20	X				X
Итоговая оценка эффективности					X

Таблица 4. Эффективность лечения больных БА+ХОБЛ в течение 3 месяцев с физиотерапией и без нее

Группы метод лечения, количество пациентов	Количество больных с обострением	Число дней без симптомов астмы на 1 больного в группе	Число доз короткодействующих β2 агонистов на 1 больного в группе
A (УЗ) n=20	5(25%)	71(65;75)	26(23;32)
B (КВЧ) n=20	7(35%)	75(63;80)	25(21;30)
C (лазер) n=20	6(30%)	73(65;81)	26(22;35)
D (без ФТ) n=20	15(75%)	65(65;72)	41(30;47)
p	$p_{A-D} < 0,05$ $p_{B-D} < 0,05$ $p_{C-D} < 0,05$	$p_{A-D} < 0,05$ $p_{B-D} < 0,05$ $p_{C-D} < 0,05$	$p_{A-D} < 0,05$ $p_{B-D} < 0,05$ $p_{C-D} < 0,05$

Таблица 5. Динамика уровня контроля над симптомами астмы и качества жизни у больных БА+ХОБЛ в опытных и контрольной группах

Показатели		Группы больных			
		A (УЗ) n=20	B (КВЧ) n=20	C (лазер) n=20	D (без ФТ) n=20
Уровень контроля АСQ-5 (да/частично/нет)	исходно	0/0/20	0/0/20	0/0/20	0/0/20
	через 10 дней	12/5/3*	6/10/4	7/9/4	2/8/10*
	через 3 месяца	7/9/4*	7/6/7	5/9/6	1/7/12*
	p	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 1,00$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,479$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,715$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,751$
Уровень контроля АСТ-тест (да/частично/нет)	исходно	0/0/20	0/0/20	0/0/20	0/0/20
	через 3 месяца	6/10/4*	5/8/7	5/9/6	2/6/12*
	p	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-2} < 0,001$
AQ-20	исходно	14(12;16)	15(12;17)	16(13;18)	15(13;19)
	через 3 месяца	9(6;12)*	8(5;10)#	8(4;10)***	12(8;15)*#+
	p	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,005$

Примечание : * - $p_{A-D} < 0,05$ между группами пациентов; # - $p_{B-D} < 0,05$; + - $p_{C-D} < 0,05$

с физиотерапией и группой без нее ($p_{A-D} = 0,018$; $p_{B-D} = 0,001$; $p_{C-D} = 0,043$).

Во всех группах с физиотерапией около 70% больных не имели обострений в течение 3 месяцев. В группе D (без ФТ) только у 5 больных не было обострений (25%) за это же время ($p_{A-D} = 0,004$ $p_{B-D} = 0,026$ $p_{C-D} = 0,011$). Достоверных различий между группами, получавшими физиотерапию, не наблюдалось.

Добавление физиотерапии к базисной привело к более значимому увеличению числа дней без симптомов астмы в сравнении с группой D без физиотерапии ($p_{A-D} = 0,023$, $p_{B-D} = 0,02$, $p_{C-D} = 0,007$) и уменьшению числа доз β2 агонистов ($p_{A-D} = 0,006$, $p_{B-D} = 0,002$, $p_{C-D} = 0,003$).

Третичные конечные точки

Изменение активационных маркеров лимфоцитов у больных БА+ХОБЛ при УЗ воздействии на зону проекции вилочковой железы (группа A) (таб.6).

Через 30 минут после воздействия УЗ на зону проекции вилочковой железы у больных наблюдали достоверное повышение количества клеток, экспрессирующих CD25 (исходно 4,2(3;4,9)%, через 30 минут 5,5(3,1;8,4)% $p_{1-2} = 0,041$) и CD71 (исходно 0,8(0,8;5)%, через 30 минут 1,2(0,8;4)% $p_{1-2} = 0,038$). После 10 дневного курса терапии количество клеток, экспрессирующих CD25 и CD71 еще больше возросло: 11,0(10,4;12,3)% $p_{1-3} = 0,008$ и 2(1,2;2,2)% $p_{1-3} = 0,003$ лимфоцитов соответствен-

Таблица 6. Показатели активационных маркеров лимфоцитов (в %) после применения различных методов физиотерапии у больных с БА+ХОБЛ

Показатель	Группы	Дни наблюдения		
		Исходно/1 день	30 мин после физиотерапии /1 день	После курса физиотерапии /11 день
		1	2	3
CD25+	A (УЗ) n=20	4,2 (3;4,9)* #	5,5(3,1;8,4)*	11,0(10,4;12,3)#
	B (КВЧ) n=20	3,9(1,1;5,6)	3,6(1,6;5,1)	4,2(2,3;6,1)
	C (лазер) n=20	4,0(0,3;6,6)	4,2(2,6;5,9)	3,2(1,1;5,1)
	D (без ФТ) n=20	3,4(0;6,7)	3,3(0,2;5,3)	3,1(2,3;4,4)
	Различия между группами	-	$p_{A-D} < 0,05$	$p_{A-B} < 0,05$ $p_{A-C} < 0,05$ $p_{A-D} < 0,05$
CD3+HLA-DR+	A (УЗ) n=20	16,3(15;41,1)* #	14,1(12,1;26)*	14,0(11,2;26,2)#
	B (КВЧ) n=20	16,9(16,4;55,1)	17,9(16,7;62,4)	16,6(14,8;52,9)
	C (лазер) n=20	18,2(15,1;42,1)	19,2(17,1;54,2)	20,6(14,2;49)
	D (без ФТ) n=20	17(14,1;30,0)	20,5(19,0;60,9)	26,2(24,4;48,4)
	Различия между группами	-	$p_{A-B} < 0,05$ $p_{A-C} < 0,05$ $p_{A-D} < 0,05$	$p_{A-B} < 0,05$ $p_{A-C} < 0,05$ $p_{A-D} < 0,05$
CD69+	A (УЗ) n=20	8,9(8;14,5)	9,0(7,8;16,5)	11(8,1;17,2)
	B (КВЧ) n=20	9,5(7,1;12,5)	9,7(5,1;10,6)	8,3(5,3;10,3)
	C (лазер) n=20	8,9(7,1;14,4)* #	13,5(9,1;15,0)*	17,1(12,4;19,8)#
	D (без ФТ) n=20	10,3(9;15,6)	9,5(9,1;15,0)	9,3(8,4;14,8)
	Различия между группами	-	$p_{C-A} < 0,05$ $p_{C-B} < 0,05$ $p_{C-D} < 0,05$	$p_{C-A} < 0,05$ $p_{C-B} < 0,05$ $p_{C-D} < 0,05$
CD38+	A (УЗ) n=20	22,1(19,5;29,4)#	25,2(22;31,1)+	16,1(15,4;28,2)# +
	B (КВЧ) n=20	20,7(9,9;25,7)	22,7(7;27,3)	23,9(5,8;31,9)
	C (лазер) n=20	21,4(10,9;28,6)* #	14,3(7,8;29,8)*	16,1(8,1;24,2)#
	D (без ФТ) n=20	19,0(9,2;25,2)	19,2(13,9;31,4)	20,4(11,4;31,9)
	Различия между группами	-	$p_{C-A} < 0,05$ $p_{C-B} < 0,05$ $p_{C-D} < 0,05$	$p_{A-B} < 0,05$ $p_{A-D} < 0,05$ $p_{C-B} < 0,05$ $p_{C-D} < 0,05$
CD71+	A (УЗ) n=20	0,8(0,8;5)*	1,2(0,8;4)+	2(1,2;2,2)* +
	B (КВЧ) n=20	1(0,2;1,7)	0,7(0,4;1,9)	0,9(0,7;1,2)
	C (лазер) n=20	1,0(0,1;1,3)	1,0(0;1,4)	0,8(0;1,4)
	D (без ФТ) n=20	0,7(0,4;1,8)	0,8(0,2;1,9)	1,0(0,7;1,9)
	Различия между группами	-	$p_{A-B} < 0,05$ $p_{A-C} < 0,05$ $p_{A-D} < 0,05$	$p_{A-B} < 0,05$ $p_{A-C} < 0,05$ $p_{A-D} < 0,05$

Примечание: * - $p_{1-2} < 0,05$; # - $p_{1-3} < 0,05$; + - $p_{2-3} < 0,05$

но. В то же время через 30 мин после воздействия УЗ на зону проекции вилочковой железы наблюдали снижение количества Т лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR рецептор (исходно 16,3(15;41,1)%, через 30 минут 14,1(12,1;26)% $p_{1-2}=0,046$). Через 10 дней количество таких клеток осталось на прежнем уровне (14,0(11,2;26,2)% $p_{2-3}=0,322$, $p_{1-3}=0,038$). Экспрессия маркеров ранней CD69 и поздней CD38 активации не изменялись через 30 мин после озвучивания. Но количество CD38 позитивных лимфоцитов снижалось после 10 дней терапии (исходно 22,1(19,5;29,4)%, через 10 дней терапии 16,1(15,4;28,2)% $p_{1-3}=0,043$).

При применении низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона волн КВЧ на биологически активные точки (группа В изменений активационных маркеров лимфоцитов у больных БА+ХОБЛ) не обнаружено.

Влияние комбинированной двухцветной лазерной терапии (группа С) на активационные маркеры лимфоцитов у больных БА+ХОБЛ.

Через 30 минут после применения комбинированной двухцветной лазерной терапии наблюдали достоверное повышение количества клеток, экспрессирующих маркер ранней активации клеток CD69 (исходно 8,9(7,1;14,4)%, через 30 минут 13,5(9,1;15,0)% $p_{1-2}=0,025$). После 10 дневного курса терапии количество клеток, экспрессирующих CD69 было так же выше исходных значений 17,1(12,4;19,8)% $p_{1-3}=0,012$, $p_{2-3}=0,512$. Количество клеток экспрессирующий маркер

поздней активации снижалось CD38 (исходно 21,4(10,9;28,6)%, через 30 минут 14,3(7,8;29,8)% $p_{1-2}=0,026$). Через 10 дней количество таких клеток осталось на прежнем уровне (16,1(8,1;24,2)% $p_{2-3}=0,526$, $p_{1-3}=0,043$).

Динамика количества периферических гемопоэтических стволовых клеток - CD34+117+

Исходно (табл.7) во всех группах наблюдали повышенное количество периферических гемопоэтических стволовых клеток CD34+117+ (референтные значения 0-100 кл на 50000 кл). Через 30 мин после физиотерапевтической процедуры количество CD34+117+ клеток снизилось только при УЗ воздействии в группе А (исходно 200(85;510) кл, через 30 мин 125(40;260) кл $p=0,0014$). После курсового лечения достоверное снижение CD34+117+ клеток произошло у больных всех групп, но в группах А (УЗ) и В (КВЧ) медиана достигла референтных значений.

Влияние иммунофизиотерапии на уровень металлопротеиназы ADAM-33

Уровень металлопротеиназы ADAM-33 в сыворотке крови нами определялся исходно, после курса физиотерапии и через 3 месяца наблюдения (таб.8). У пациентов всех групп исходно наблюдали высокий ее уровень в сыворотке крови.

В группе В (КВЧ) после курса физиотерапии уровень ADAM-33 повысился с 3243 (2919; 3580) пг/мл до 3973(3167;4058) пг/мл $p_{1-2}=0,04$, а

Таблица 7. Динамика количества периферических гемопоэтических стволовых клеток - CD34+117+ под влиянием физиотерапии

Группы, метод лечения, количество пациентов	Исходно/1 день наблюдения (кл на 50000 кл)	30 мин после физиотерапии/1 день наблюдения (кл на 50000 кл)	После курса физиотерапии/11 день наблюдения (кл на 50000 кл)
	1	2	3
А (УЗ) n=20	200(85;510)* #	125(40;260) * +	80(0;111)# +
В (КВЧ) n=20	225(40;610)#	205(45;630)+	91(4;125) # +
С (лазер) n=20	196(70;420)#	185(63;460)+	141(2;230)# +
Д (без ФТ) n=20	230(61;480)#	220(88;510)+	127(6;145)# +
Различия между группами	-	$p_{A-B}<0,05$ $p_{A-C}<0,05$ $p_{A-D}<0,05$	$p_{A-C}<0,05$ $p_{A-D}<0,05$ $p_{C-B}<0,05$ $p_{B-D}<0,05$ $p_{C-D}<0,05$

Примечание: * - $p_{1-2}<0,05$; # - $p_{1-3}<0,05$; + - $p_{2-3}<0,05$

затем через 3 месяца снизился до 1884(1415;3306) $p_{2,3}=0,002$ $p_{1,3}=0,011$.

Существенных изменений уровня ADAM-33 не выявлено в группах А (УЗ), С (лазер), D (без ФТ).

Показатели ФВД у больных БА+ХОБЛ после физиотерапии

Изменения функции внешнего дыхания у больных до и после курса физиотерапии представлены в таблице 9.

Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду у больных всех групп несколько увеличился, но это увеличение было статистически не значимым.

В то же время через 3 месяца наблюдения у больных всех групп снизился коэффициент бронхообструкции (КБ): в группе А (УЗ) с 18% до 11%; в группе В (КВЧ) с 15% до 13%; в группе С (лазер) с 15% до 12% и в группе D (без физиотерапии) с 16% до 13%. Статистические различия между группами отсутствовали.

Постбронходилатационный ОФВ₁/ФЖЕЛ увеличился в группах с физиотерапией. В группе больных без физиотерапии его прирост отсутствовал.

Обсуждение результатов

Проведенное нами исследование клинико-иммунологической эффективности трех методик иммунофизиотерапии у больных фенотипом БА+ХОБЛ показало, что добавление к фармако-терапии физиотерапевтических воздействий на зоны проекции вилочковой железы и биоактивные точки позволяет не только добиться контролируемого течения заболевания, но и снижает риск неблагоприятных исходов - обострений и прогрессирования фиксированной обструкции бронхов, что повышает качество жизни больных и улучшает прогноз.

Мы использовали оригинальный метод [6] УЗ воздействия на область проекции вилочковой железы у больных БА+ХОБЛ. После та-

Таблица 8. Влияние иммунофизиотерапии на уровень металлопротеиназы ADAM-33 в сыворотке крови больных БА+ХОБЛ

Группы метод лечения, количество пациентов	Исходно (пг/мл)	После курса физиотерапии (пг/мл)	Через 3 месяца (пг/мл)
	1	2	3
А (УЗ) n=20	3246(2523;3556)	3202(1735;3319)	2486(2153;3399)
В (КВЧ) n=20	3243(2919;3580)* #	3973(3167;4058)* +	1884(1415;3306)# +
С (лазер) n=20	3725(2745;4021)	3575(2458;4125)	2965(2030;3463)
D (без ФТ) n=20	3903(2968;3958)	3659(2364;3897)	2987(2451;3256)

Примечание: * - $p_{1,2}<0,05$; # - $p_{1,3}<0,05$; + - $p_{2,3}<0,05$

Таблица 9. Показатели функции внешнего дыхания у больных БА+ХОБЛ

Показатели %	Группы больных				
	А (УЗ) n=20	В (КВЧ) n=20	С (лазер) n=20	D (без ФТ) n=20	
ОФВ ₁	исходно	75(70;78)	75(72;79)	75(73;77)	73(72;76)
	через 3 месяца	82(71;87)	79(72;89)	80(71;82)	78(64;82)
	p	p=0,019	p=0,331	p=0,007	p=0,117
КБ	исходно	18(13;19)	15(14;19)	15(14;19)	16(15;19)
	через 3 месяца	11(10;13)	13(10;14)	12(11;18)	13(12;16)
	p	p=0,03	p=0,01	p=0,042	p=0,012
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ %	исходно	66(61;60)	62(58;66)	63(57;67)	65(58;66)
	через 3 месяца	77(63;89)	74(62;82)	74(64;87)	71(60;73)
	p	p=0,05	p=0,024	p=0,007	p=0,052

кого воздействия увеличивалось количество активированных CD25+ клеток (возможно, в том числе и регуляторных) и пролиферирующих клеток (CD71+), с параллельным снижением количества зрелых активированных Т-лимфоцитов CD3+HLA-DR+ и лимфоцитов с маркером поздней активации CD38+, который экспрессируется при дифференцировке В лимфоцитов в плазматические. Разнонаправленный эффект приводит с одной стороны к активации иммунитета, а с другой снижается гиперактивация адаптивного звена.

Позитивным иммунологическим эффектом являлось снижение количества периферических гемопоэтических стволовых клеток CD34+117+ клеток уже через 30 мин после УЗ воздействия, вероятно, связанное с их миграцией в ткани.

Остается неясным, вызван ли этот эффект воздействием на ткани подвергшиеся возвратной инволюции вилочковой железы (больные 45-65 лет) или же на структуры бронхоассоциированной лимфоидной ткани. Однако следует отметить, что аналогичное воздействие у детей, выполненное Новиковой В.И. в 1984 г. [6], вызывало увеличение в крови незрелых Т-лимфоцитов.

После КВЧ терапии динамика в количестве активационных маркеров не наблюдалась. Скорее всего, это связано с небольшой глубиной проникновения КВЧ излучения. Низкоинтенсивное электромагнитное излучение (менее 10 мВт/см²) миллиметрового диапазона (1–10 мм) крайне высокой частоты (30–300 ГГц) поглощается практически полностью верхним слоем дермы. Однако, после этого курса КВЧ физиотерапии уровень дезинтегриновой металлопротеиназы ADAM-33 в сыворотке крови повысился, а затем через 3 месяца снизился по отношению к исходному уровню. Вероятно, возможным механизмом действия КВЧ-терапии является ее влияние на слабые электростатические связи молекул, что изменяет фико-химические свойства белков, липидов, каталитические свойства ферментов, прочность липопротеиновых и других комплексов [17]. Увеличение уровня ADAM33 при после курса КВЧ озвучивания подтверждает это положение.

Ген, отвечающий за предрасположенность к бронхиальной астме, ADAM33, был открыт в 2002 году. Установлено, что он определяет ранние проявления астмы и ухудшение функции легких [18] и участвует в развитии ХОБЛ [19]. Белок ADAM33 связан с мембраной клеток, а при БА и ХОБЛ эта связь нарушена. Полагают, что ADAM-33 может влиять на гиперпродукцию цитокинов Т-хелперов второго типа в связи с его эффектом,

направленным на сбрасывание рецепторов цитокинов с мембраны клетки. ADAM-33 участвует в развитии субэпителиального фиброза, гипертрофии гладких мышц, гиперреактивности бронхов и воспалении [20].

Положительный эффект в виде снижения уровня ADAM33 через 3 месяца наблюдали только в группе В (КВЧ). Одновременно КВЧ-воздействие привело к снижению гемопоэтических стволовых клеток до референтных значений, что в совокупности и привело к терапевтическому эффекту.

После комбинированной двухцветной лазерной терапии увеличивалось количество клеток экспрессирующих маркер ранней активации CD69, чего не отмечалось при УЗ и КВЧ воздействиях. Одновременно, также как и при применении УЗ, снижалось количество клеток экспрессирующих маркер поздней активации CD38. Других статистически значимых изменений изучаемых нами иммунологических показателей не обнаружено. Вероятно, основной эффект низкоинтенсивного лазерного излучения опосредуется через нейрогуморальное регулирование метаболических и регенеративных процессов. Для изучения механизма воздействия на организм необходим выбор других третичных точек.

Лечение больных с сочетанием БА+ХОБЛ кроме так называемой «базисной» бронходилатирующей фармакотерапии и противовоспалительной – кортикостероидной должно включать методы патогенетической терапии, позволяющие остановить развитие фиксированной обструкции бронхов и предотвратить развитие обострений.

Наше исследование доказывает целесообразность применения иммунофизиотерапии в лечении больных обструктивных заболеваний, в том числе БА+ХОБЛ.

Выводы

1. Установлена клинико-иммунологическая эффективность трех методик иммунофизиотерапии у больных фенотипом БА+ХОБЛ. Показано, что включение физиотерапии в базисную фармакотерапию увеличивает контроль за течением заболевания, снижает количество обострений, уменьшает прогрессирование фиксированной обструкции бронхов, повышает качество жизни больных и улучшает прогноз.
2. Воздействие УЗ на область проекции вилочковой железы у больных БА+ХОБЛ вызывает увеличение количества активированных

CD25+ и CD71+ клеток, с одновременным снижением количества зрелых активированных Т-лимфоцитов CD3+HLA-DR+ и лимфоцитов с маркером поздней активации CD38+, а так же к снижению количества периферических гемопоэтических стволовых клеток CD34+117+.

3. КВЧ терапия приводит к кратковременному повышению уровня дизинтегриновой металлопротеиназы ADAM-33 в сыворотке крови, а затем к ее снижению. Число периферических

гемопоэтических стволовых клеток также снижается.

4. Комбинированная двухцветная лазерная терапия увеличивает количество клеток экспрессирующих маркер ранней активации CD69, одновременно снижая количество клеток экспрессирующих маркер поздней активации CD38.

5. Иммунологические данные показывают, что каждый метод физиотерапии имеет свои точки приложения в системе иммунитета при сходной клинической эффективности.

Литература

1. Пыцкий В.И. Вопросы патогенеза и основные принципы лечения больных различными формами бронхиальной астмы. Аллергология и иммунология 2008; Т.9, №4: 480-482.
2. Busse W.W., Lemanske R.F. Astma. N Engl J Med. 2001 [Электронный ресурс]. Vol. 344, №5. Режим доступа: <http://www.nejm.org>. Дата доступа 02.07.2009.
3. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD), 2014. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf.
4. Новиков Д.К., Смирнова О.В. Иммунодефицитный и аутоиммунный фенотипы хронической обструктивной болезни легких. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2014; №2: 74-86.
5. Diagnosis of Diseases of Chronic Airflow Limitation: Asthma COPD and Asthma – COPD Overlap Syndrome (ACOS), 2015. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/ACOS_2015.pdf.
6. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология: руководство. М.: Мед. лит., 2009: 464с.
7. Земсков А.М. и др. Немедикаментозная иммунокоррекция /Под общ. ред. А.М. Земскова. М.: Национальная академия микологии, 2002: 264 с.
8. Смирнова О.В., Выхристенко Л.Р., Янченко В.В. Иммунофизиотерапия бронхиальной астмы. Рецепт. 2011; №1: 67-77.
9. Новиков Д.К., Доценко Э.А., Новикова В.И. Аллергическая и псевдоаллергическая бронхиальная астма. Москва-Витебск, 1997: 292 с.
10. GINA-Global strategy for asthma management and prevention, Update 2009 [Electronic resource]. Mode of access: <http://www.ginasthma.org>. Date of access: 15.05.2009.
11. Белевский А.С. Тест контроля астмы – “новая игрушка” или важный инструмент? Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2005; №1 (16): 1-4.
12. Nathan R.A. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J. Allergy Clin. Immunol. 2004; №113: 59-65.
13. Juniper E.F. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur.Respir. J. 1999; №14: 902-907.
14. Авдеев С.Н. Опросник ACQ – новый инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой. Пульмонология 2011; №2: 93-99.
15. Бримкулов Н.Н., Jones P.W., Калиева А.Д. Валидизация русской версии краткого опросника AQ20 для исследования качества жизни у больных астмой. Пульмонология 1999; №3: 14-20.
16. Клинический протокол диагностики и лечения бронхиальной астмы /Приложение 3 к приказу МЗ РБ от 05.07.2012, № 768. Мн., 2012: 20 с.
17. Гапеев А.Б., Чемерис Н.К. Действие непрерывного и модулированного ЭМИ КВЧ на клетки животных. Обзор. Часть IV. Биологические эффекты модулированных электромагнитных излучений. Вестник новых медицинских технологий 2000; №3-4: 61-64.
18. Blakey J. et al. Contribution of ADAM33 polymorphisms to the population risk of asthma. Thorax. 2005; Vol. 60: 274-276.
19. Wang X. et al. Genetic variants in ADAM33 are associated with airway inflammation and lung function in COPD. BMC Pulmonary Medicine 2014; №14: 173-184.
20. Paulissen G. et al. Role of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in airway diseases. Respir Res. 2009; №10: 127-139.

Сведения об авторах:

Смирнова Оксана Владимировна – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. 210602, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27. E-mail: all-vgmu@mail.ru. Тел.: (80212) 575-380

Поступила 18.08.2015 г.