

УДК: 616.24.5-085:615.038

## Влияние препаратов различных групп на уровень TARC/CCL17 в индуцированной мокроте при обострении ХОЗЛ у лиц, перенесших туберкулёз лёгких

Я.В. Иванова

*Государственное учреждение «Крымский медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь***Ключевые слова:** тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (TARC/CCL17), хронические обструктивные заболевания легких, туберкулёз лёгких

**В** современной фтизиопульмонологии роль туберкулеза (ТВС) легких как этиологического фактора хронического обструктивного заболевания легких ХОЗЛ остается предметом научной дискуссии. Если рассматривать ХОЗЛ как универсальную реакцию на воздействие всех известных и предполагаемых факторов риска [2], то именно накопленный клинический опыт позволяет утверждать, что перенесенный ТВС легких может рассматриваться в качестве фактора высокого риска прогрессирования ХОЗЛ [1, 9, 10].

В ряду возможных механизмов быстрого прогрессирования ХОЗЛ у лиц, перенесших ТВС легких центральное место занимает дисбаланс цитокинового гомеостаза, выполняющий при туберкулезе важную саногенетическую («антимикобактериальную») миссию, а при ХОЗЛ – патогенетическую, способствующую поддержанию хронического воспалительного процесса в бронхолегочной системе [3, 5, 6, 8].

Необходимо подчеркнуть, что попытки использования «анти-TNF-стратегии» (etanercept, infliximab, adalimumab) у больных ХОЗЛ, перенесших ТВС легких привело к развитию серьезного осложнения – реактивации скрытой туберкулезной инфекции за счет уменьшения субпопуляции и функциональной активности «антимикобактериальных» CD4+ Т-клеток памяти, способных подавлять микобактерии путем синтеза IFN- $\gamma$  [6, 7]. Таким образом, поиск новых путей антицитокиновой терапии при ХОЗЛ у

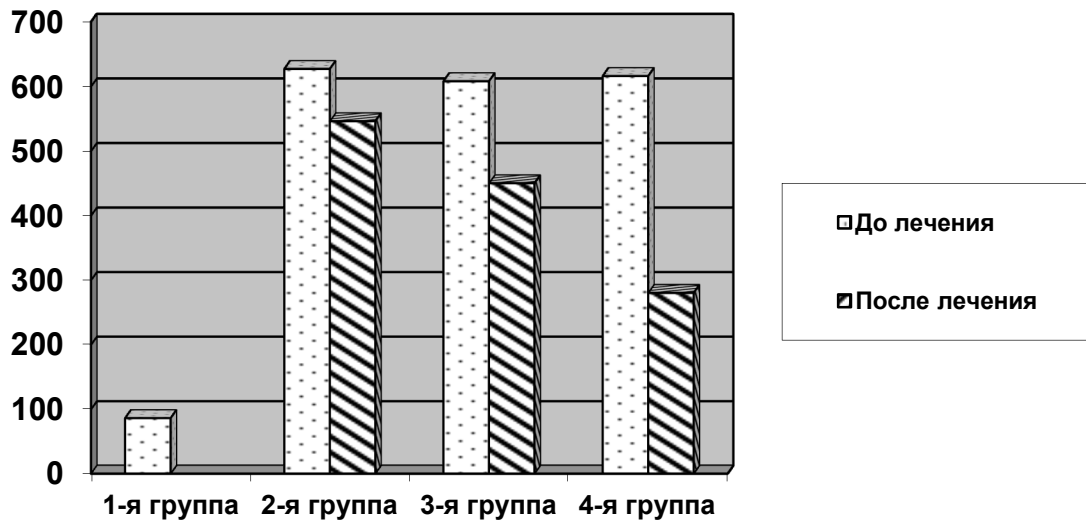
больных, перенесших ТВС легких, представляется перспективным направлением современной пульмонологии.

### Цель исследования

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности использования комбинированной терапии ( $\beta$ 2-агониста и антихолинергического препарата (беродуал), а также доксифиллина (аэрофиллин)) для коррекции регионарного (в индуцированной мокроте) уровня хемокина TARC/CCL17 в комплексном лечении ХОЗЛ у лиц, перенесших ТВС легких.

### Материал и методы

Под наблюдением состояло 98 больных мужского пола, страдающих ХОЗЛ и перенесших различные формы ТВС легких. В 1-ю группу вошли 42 больных ХОЗЛ I-II степени тяжести (стабильное течение ХОЗЛ,  $\beta$ 2-агонисты и ксантины не получали). Для сравнительной оценки клинической эффективности использования различных групп лекарственных средств и их комбинаций, нами отобраны еще три группы больных. Так, для оценки клинической анти-TARC/CCL17-активности в качестве комбинированного препарата для использования в комплексной терапии обострения хозл i-ii степени тяжести у лиц, перенесших ТВС легких (2-я группа,



\*-отмечено достоверное различие в сравнении с первым этапом исследования (до лечения) в той же группе больных.

**Рис. 1. Динамика уровня TARC/CCL17 в индуцированной мокроте под влиянием курса лечения у больных 2-й, 3-й и 4-й групп, пг/мл на ед. белка**

19 больных), нами выбран Беродуал («Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG», Германия; дозированный аэрозоль, по 2 ингаляции 3 раза в день курсом 21 день), сочетающий два компонента – ипратропий и фенотерол. Для оценки клинической анти-TARC/CCL17-активности лекарственных средств из группы ксантинов (3-я группа, 21 больной), нами использовался доксифиллин (аэрофиллин, ABC Farmaceutici, Турин, Италия; табл. 400 мг) по 1 табл. 2 раза в день курсом 21 день. Для оценки клинической анти-TARC/CCL17-активности комбинированной бронхолитической терапии (4-я группа, 16 больных), нами использовалась комбинация Беродуала (по 2 ингаляции 3 раза в день курсом 21 день) и аэрофиллина (по 1 табл. 2 раза в день курсом 21 день).

Концентрацию TARC/CCL17 в индуцированной мокроте (которую собирали после 15-минутной ингаляции 3% гипертонического раствора хлорида натрия через небулайзер [4]) определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов (R&D Systems, Minneapolis, USA).

## Результаты и обсуждение

Нами установлено (рис.), что у больных ХОЗЛ, перенесших туберкулез легких, уровень TARC/CCL17 в индуцированной мокроте при обострении хронического неспецифического заболевания (2-я – 4-я группы) в 7,3-7,1 раз ( $p < 0,001$ ) выше, чем у больных со стабильным течением заболевания (2-я группа).

Установлено также, что под влиянием 3-х недельного курса применения комбинированного препарата беродуал (2-я группа) исследованный показатель достоверно снижается на 12,9% ( $p < 0,001$ ), а под влиянием курса аэрофиллина (3-я группа) – на 26,0% ( $p < 0,001$ ), что также достоверно ниже, чем у больных 2-й группы. Таким образом, нами установ-

лено, что аэрофиллин у больных ХОЗЛ, перенесших туберкулез легких, оказывает достоверно более выраженное влияние на регионарный (эндобронхиальный) уровень хемокина TARC/CCL17 чем препарат, сочетающий два компонента – ипратропий и фенотерол. У больных 4-й группы, получавших как беродуал, так и аэрофиллин, под влиянием проводимой терапии уровень TARC/CCL17 в индуцированной мокроте снижается в 2,2 раза ( $p < 0,001$ ), что может свидетельствовать о суммировании анти-TARC/CCL17-активности каждого из компонентов комплексной терапии – беродуала и аэрофиллина.

## Выводы

Таким образом, анализ представленных нами научных фактов позволяет сделать следующие выводы:

При обострении (неинфекционного характера) ХОЗЛ у больных после клинического излечения туберкулеза легких в сравнении со стабильным течением ХОЗЛ у подобных больных выявлено многократное возрастание регионарного (эндобронхиального) уровня хемокина TARC/CCL17.

Доказано преимущество применения комбинированного лечения обострения ХОЗЛ с использованием  $\beta_2$ -агониста и антихолинергического препарата (беродуал), а также доксифиллина (аэрофиллин) с целью коррекции регионарного (эндобронхиального) дисбаланса хемокинового гомеостаза.

## Литература

1. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease / S. Klein, L. Fontana, V.L. Young [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 2549 – 2557.
2. B.S. Borber Interleukin-1 production by human lung tissue / B.S. Borber, B.K. Reitledge, R.P. Schleimer // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 139. – P. 2303 – 2307.
3. Dietary  $\alpha$ -linolenic acid and decreases C-reactive protein, serum amyloid A

- and interleukin 6 in dyslipidaemic patients / L.S. Rallidis, G. Paschos, G.K. Liakos [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2003. – Vol. 167. – P. 237 – 242.
4. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / V.M. Keatings, P.D. Collins, D.M. Scott, P.J. Barnes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 530 – 534.
5. Inhibition of anti-Tuberculosis T lymphocyte function with Tumor Necrosis Factor antagonists / H. Hamdi, X. Mariette, V. Godot [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 19, No. 8. – P. 114.
6. Inhibition of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 production by mononuclear cells following dietary fish-oil supplementation in healthy men and response to antioxidant co-supplementation / T. Trebble, N.K. Arden, M.A. Stroud [et al.] // *Br J Nutr.* – 2003. – Vol. 90. – P. 405 – 412.
7. No increased insulin sensitivity after a single intravenous administration of a recombinant human tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in obese insulin-resistant patients / N. Paquot, M.J. Castillo, P.J. Lefebvre [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 1316 – 1319.
8. R.W. Simpson The prevention of type diabetes – lifestyle change or pharmacotherapy? A challenge for the 21st century / R.W. Simpson, J.E. Shan, P.Z. Zimmer // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2003. – Vol. 59, No. 3. – P. 165 – 180.
9. Testosterone administration suppresses adiponectin levels in men / S.T. Page, K.L. Herbst, J.K. Amory [et al.] // *J. Androl.* – 2005. – Vol. 26. – P. 85 – 92.
10. Wang B. Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture: integrated response to TNF- $\alpha$  / B. Wang, J.R. Jenkins, P. Trayburn // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 288. – P. 731- 740.

### Вплив препаратів різних груп на рівень TARC/CCL17 у індукованому мокротинні при загостренні хронічного бронхіту в осіб, котрі перенесли туберкульоз легень

Я.В. Іванова

У хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), котрі перенесли туберкульоз (ТБ) легень, вивчено вплив різних схем лікування на регіонарний (в індукованому мокротинні) рівень хемокіну TARC/CCL17. Доведено перевагу застосування комбінованого лікування загострення ХОЗЛ з використанням  $\beta_2$ -агоніста та антихолінергічного препарату (беродуал), а також доксофіліну (аерофілін) з метою корекції регіонарного (ендобронхіального) дисбалансу хемокінового гомеостазу.

Ключові слова: тимус-асоційований регуляторний хемокін (TARC/CCL17), хронічне обструктивне захворювання легень, туберкульоз легень.

### Influence of different groups preparations on a level of TARC/CCL17 in the induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease who had pulmonary tuberculosis

Ya.V. Ivanova

Influence of various schemes of treatment on regional level of chemokine TARC/CCL17 (in induced sputum) is studied in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), who had pulmonary tuberculosis. It is proved advantage of use combined treatment of COPD exacerbation with use of  $\beta_2$ -agonist and anticholinergic preparation (berodual) and also doxofyllin (aerofillin) with aim of correction of regional (endobronchial) imbalance of chemokine homeostasis.

Key words: thymus-associated regulated chemokine (TARC/CCL17), chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis.