

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**КРИМСЬКА РЕСПУБЛІКАНСЬКА УСТАНОВА "НАУКОВО-
ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ ФІЗИЧНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ І
МЕДИЧНОЇ КЛІМАТОЛОГІЇ ІМЕНІ І.М. СЕЧЕНОВА"**

ІВАНЦОВА Наталія Леонідівна

УДК 615. 83+615.834:616.24-002.2:616-071+616-073:615.356:616-08

**КОМПЛЕКСНА КОРЕКЦІЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ
ПОКАЗНИКІВ, ЩО ПОВ`ЯЗАНІ З ДЕФІЦИТОМ
ВІТАМІНІВ ГРУПИ D, У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ
ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ НА
ЕТАПІ САНАТОРНО-КУРОРТНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ**

14.01.33 – медична реабілітація, курортологія та фізіотерапія

**Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Ялта – 2011

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у ДУ "Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського" Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: доктор медичних наук **Голубова Тетяна Федорівна**, Державна установа "Український НДІ дитячої курортології та фізіотерапії" МОЗ України, директор. (м. Євпаторія).

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Куніцина Людмила Олександрівна**, КРУ "НДІ фізичних методів лікування і медичної кліматології ім. І.М. Сеченова, провідний науковий співробітник відділу неврології (м. Ялта);

доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України **Владимиров Олександр Аркадійович**, Національна медична академія МОЗ України післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, завідувач кафедри медичної реабілітації, фізіотерапії і курортології. (м. Київ).

Захист відбудеться " 30 " червня 2011 року о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої Ради Д 53.610.01 при КРУ "Науково-дослідний інститут фізичних методів лікування і медичної кліматології ім. І.М. Сеченова (98603, м. Ялта, вул. Мухіна, 8).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці КРУ "Науково-дослідний інститут фізичних методів лікування і медичної кліматології ім. І.М. Сеченова (98603, м. Ялта, вул. Мухіна, 8).

Автореферат розіслано " 26 " травня 2011 року.

**Вчений секретар
спеціалізованої ради
Д 53.610.01, кандидат
медичних наук**

О.Ф. П'янков

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Дефіцитом вітаміну D в тій чи іншій мірі виразності страждає до 50% населення планети [Holick M.F., 2008]. В свою чергу, ХОЗЛ за прогнозами (Global Burden of Disease Study) до 2020 року серед самих частих причин смерті у світі займає третє місце. Таким чином, актуальність проблеми поєданого перебігу дефіциту вітаміну D і ХОЗЛ зумовлена, перш за все, дуже широкою поширеністю цих патологічних станів.

В останнє десятиріччя все частіше робляться спроби знайти "точки зіткнення" патогенетичних механізмів ХОЗЛ і дефіциту вітаміну D. Так, у науковій літературі опубліковані результати тільки одного крупного дослідження (NHANES III), що доводить зв'язок між зниженням сироваткових рівнів 25(OH)D₃ і зниженням функції зовнішнього дихання (ОФВ₁ і ФЖСЛ) [Black P.N., 2005]. Підтвердженням цієї наукової концепції стали дослідження, які виявили вплив замісної терапії препаратами вітаміну D на параметри функції зовнішнього дихання [Wright R.J., 2005]. Розпочаті дослідження присвячені вивченню ролі окремого поліморфізму нуклеотиду (SNP) вітаміну D як фактора ризику розвитку ХОЗЛ. Предметом наукового обговорення стали питання зв'язку певних генетичних варіантів VDR і функціональної активності дихальної мускулатури при ХОЗЛ [Hopkinson N.S., Li K.W., Kehoe A., 2008]. Переконливо доведена патогенетична роль мультифакторних цитокін-індукованих механізмів як системних проявів ХОЗЛ (до яких стали відносити й остеопороз), так і позаскелетних захворювань при дефіциті вітаміну D [Дворецкий Л.И., Чистякова Е.М., Рубин М.П., 2007; Weaver C.T., 2007].

Відносити ХОЗЛ до захворювань, розвиток яких асоційований з дефіцитом вітаміну D, стали тільки в останні роки [Janssens W, Lehouck A, Carremans C, 2009]. І хоча у відношенні поєданого перебігу ХОЗЛ і D – дефіциту проблема "причина – наслідок" залишається предметом наукової дискусії, все більше дослідників відносять ХОЗЛ до захворювань, при яких використання вітаміну D в диференційованій терапії є перспективним направленням [Black P.N., Scragg R., 2005; Wright R.J., 2005; Janssens W., Lehouck A., 2009].

Як профілактика, так і лікування дефіциту вітаміну D, а також асоційованих з цим дефіцитом поширених позаскелетних захворювань, як відомо, успішно здійснюється в умовах санаторно-курортного етапу реабілітації в Кримському регіоні, де геліотерапія як складова частина кліматолікування є основою реабілітаційного комплексу [Лобода М.В., 1999; Богданов М.М., Бабов К.Д., Лобода М.В., 2007, 2008]. Загальні уявлення щодо дії фізичних чинників постійно розвиваються та доповнюються з

урахуванням нових наукових фактів [Самосюк І.З., 2002], особливо фактів, які підкреслюють важливу роль імунної системи в реалізації інтегральної дії фізичних лікувальних чинників [Бабов К.Д., 1999].

Разом з тим питання геліотерапії на курортах Криму в сезони року з мінімальним рівнем природної інсоляції вивчені не так детально, що зумовлює необхідність продовження наукового пошуку [Любчик В.Н., 2001]. У світлі вище викладеного подальше вивчення патогенетичної сутності D-дефіцит-опосередкованих механізмів прогресування ХОЗЛ в осінньо-зимовий період представляється нам дуже перспективним направленням, оскільки воно є базисом для розробки нових шляхів диференційованої санаторно-курортної реабілітації їх поєданого перебігу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри ЛФК, спортивної медицини і фізіотерапії з курсом фізичного виховання ДУ "Кримський державний медичний університет імені С.І.Георгієвського" МОЗ України: "Імуно-біохімічні і фізіологічні аспекти підвищення ефективності адаптаційних процесів, реабілітації, лікувальної дії фізіотерапевтичних факторів і ЛФК з урахуванням конституційного і генетичного поліморфізму" (держ. реєстраційний № 0105U002480, термін виконання 2010 – 2011 р.р.).

Мета дослідження. Вивчити роль вітаміну D в патогенезі ХОЗЛ і оцінити ефективність комбінованого застосування у хворих на ХОЗЛ на етапі санаторно-курортної реабілітації.

Завдання дослідження:

1. Вивчити у мешканців Кримського регіону, які страждають на ХОЗЛ, в осінньо-зимовий період поширеність дефіциту вітаміну D (за рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ і $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) залежно від фази перебігу і стадії (ступеня тяжкості) захворювання за GOLD.
2. Виявити вплив дефіциту вітаміну D у хворих на ХОЗЛ у фазі ремісії в осінньо-зимовий період на перебіг захворювання.
3. Оцінити структурно-функціональний стан кісткової тканини (еластичність, якість кістки і міцність) у хворих на ХОЗЛ в осінньо-зимовий період залежно від вираженості дефіциту вітаміну D.
4. У хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії в осінньо-зимовий період оцінити залежність дисбалансу цитокінового гомеостазу та клітинного імунітету від вираженості дефіциту вітаміну D.
5. Вивчити вплив вітаміну D на імунну регуляцію функціональної активності клітин бронхіального епітелію у хворих на ХОЗЛ з дефіцитом вітаміну D.
6. Вивчити вплив комбінованого використання УФ-радіації і замісної терапії вітаміном D в умовах санаторно-курортної реабілітації хворих на ХОЗЛ I-

III стадії у фазі ремісії в осінньо-зимовий період з дефіцитом вітаміну D на дисбаланс цитокінового гомеостазу та тяжкість перебігу захворювання.

Об'єкт дослідження – хронічне обструктивне захворювання легенів.

Предмет дослідження – метаболіти вітаміну D, особливості цитокінів нового потенціалу, функціональної активності епітелію бронхів, стану кісткової системи, стану імунітету у хворих на ХОЗЛ, ефекти застосування УФ-опромінення, замісної терапії вітаміном D.

Методи дослідження – у роботі застосовано клінічні, біохімічні, імунологічні та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. У жителів Кримського регіону, які хворіють на ХОЗЛ, в сезони року з мінімальним рівнем природної інсоляції вперше вивчена поширеність дефіциту вітаміну D двох типів та встановлено його дефіцит при фазі загострення в 66,3% і при фазі ремісії в 35,8% випадків. Вперше показано, що наростання вираженості дефіциту вітаміну D у хворих на ХОЗЛ сприяє ускладненню перебігу захворювання за рахунок прогресуючого зниження прохідності бронхів і зменшення рухової активності.

Вперше встановлено вплив вітаміну D на синтез цитокінів в культурі клітин бронхіального епітелію (інгібування прозапальних і активація антизапальних цитокінів). Визначено, що зимовий період формує умови підвищеного ризику розвитку фіброзу легенів, підвищення активності аутоімунних реакцій, порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини, залежних від тяжкості перебігу захворювання. Вперше показано, що в якості модулятора системного цитокінового потенціалу у хворих на ХОЗЛ з дефіцитом вітаміну D виступає комбіноване застосування замісної терапії вітаміном D і УФО.

Практичне значення одержаних результатів. Результати дослідження розширюють розуміння патогенезу ХОЗЛ на тлі дефіциту вітаміну D і показують істотне прогресування перебігу захворювання за рахунок погіршення прохідності бронхів і зниження фізичної активності, що слід враховувати при формуванні лікувальних комплексів. Запропоновано у хворих на ХОЗЛ в осінньо-зимовий період на етапі санаторно-курортної реабілітації застосовувати комбінацію вітаміну D і УФО, що призводить до поліпшення клінічного стану хворих.

Впровадження результатів роботи в практику. Одержані в роботі нові дані запроваджені в практику санаторію "Золотий колос", використовуються в педагогічному процесі кафедр фтизіатрії; ЛФК, спортивної медицини, фізіотерапії з курсом фізичного виховання; педіатрії з курсом фізіотерапії ФПО ДУ "Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського" МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автором виконано патентний пошук, результати якого висвітлені в розділі "Огляд літератури", що свідчить про відсутність аналогів наукових розробок. Основні публікації за темою дисертації носять пріоритетний характер. Автором самостійно проводився відбір хворих, їх комплексне обстеження, лікування і контроль за його ефективністю. Виконано також науковий аналіз одержаних результатів, їх математичну обробку, сформульовано основні положення, висновки і практичні рекомендації.

Апробація результатів роботи. Матеріали дисертаційного дослідження доповідались на наступних міжнародних і регіональних науково-практичних конференціях, симпозіумах і з'їздах: VII Міжнародна науково-практична конференція "Сучасні проблеми курортно-рекреаційної діяльності та технологій відновлювального лікування в умовах глобалізації", присвяченій 200-річчю курортів Криму (м. Ялта, 26-28 вересня 2007 р.); конференція "Актуальні питання діяльності санаторно-курортних закладів в сучасних умовах", присвяченій 100-річчю санаторію "Примор'є" (м. Євпаторія, 24-25 вересня 2007 р.); VII Республіканський Конгрес курортологів і фізіотерапевтів "Актуальні питання організації курортної справи, курортної політики і фізіотерапії АРК" (м. Євпаторія, 2007 р.); Щорічні наукові читання "Acta Evpatorica" (2008 р., 2009 р., м.Євпаторія); III з'їзд фізіотерапевтів, курортологів та медичних реабілітологів "Основні напрями розвитку курортної справи в сучасних умовах", Ялта, 2008, ЗАТ "Клінічний санаторій "Парус"; 9-й Республіканський Конгрес курортологів і фізіотерапевтів "Актуальні питання організації курортної справи, курортної політики і фізіотерапії АРК" (м. Євпаторія, 14-15 квітня 2009 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 праць, у тому числі 10 в зареєстрованих ВАК України виданнях.

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена на 164 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, огляду літератури, 5 розділів результатів власних досліджень, обговорення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 42 таблицями та 28 рисунками. Список літератури містить 265 робіт вітчизняних та іноземних авторів.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. *Матеріали дослідження.* Для вирішення поставлених завдань дисертаційне дослідження виконано в кілька етапів. На першому етапі вирішувалося завдання визначення поширеності дефіциту вітаміну D у хворих на ХОЗЛ Кримського регіону, які страждають на ХОЗЛ, в осінньо-зимовий період. Для вирішення цього завдання була зроблена перша вибірка з 312 хворих із діагностованою ХОЗЛ I-IV ступеня тяжкості за GOLD: 86 хворих на ХОЗЛ I-IV ступеня тяжкості у фазі загострення і 226 хворих

на ХОЗЛ I-IV ступеня тяжкості у фазі ремісії. Контролем для хворих на ХОЗЛ, що мешкають у Кримському регіоні, стала контрольна група – 52 мешканця Кримського регіону у відповідному віковому діапазоні, з відсутністю в анамнезі захворювань органів дихання, нирок, серцево-судинної системи та опорно-рухового апарата, які ніколи не палили. У всіх хворих Кримського регіону проведено дослідження вмісту 25(OH)D₃ і 1,25(OH)2D₃ в сироватці крові.

На другому етапі дослідження була зроблена друга вибірка з 200 хворих на ХОЗЛ у фазі ремісії, що знаходилися на санаторно-курортному лікуванні в санаторії "Золотий колос" м. Алушта. В основну групу обстеження увійшли 134 хворих на ХОЗЛ I-III стадії, розділені на 1, 2, 3 групи в залежності від вмісту вітаміну D в сироватці крові: 1-а група – 48 хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії із вмістом 25(OH)D₃ в сироватці крові > 40 нг/мл, 2-а група – 44 хворих на ХОЗЛ I-III стадії в фазі ремісії із вмістом 25(OH)D₃ в сироватці крові – 40 нг/мл, але > 20 нг/мл, 3-я група – 42 хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії із вмістом 25(OH)D₃ в сироватці крові – 20 нг/мл. Контролем служили 32 здорових донори у відповідному віковому діапазоні.

На третьому етапі для оцінки клінічної ефективності поєданого використання замісної терапії вітаміном D і УФ-радіації в умовах санаторно-курортної реабілітації хворих на ХОЗЛ з вітамін D-дефіцитом із вмістом 25(OH)D₃ в сироватці крові < 20 нг/мл було додатково розподілено на три групи хворих. Так, 4-у групу склали 18 хворих на ХОЗЛ I-III стадії в фазі ремісії, яким в лікувальний комплекс включався вітамін D. У 5-у групу увійшли 20 хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії, яким в проводився курсовий вплив УФ-радіації. 6-у групу склали 28 хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії, яким в лікувальний комплекс включався вітамін D та одночасно проводився курсовий вплив УФ-радіації.

Контролем до хворих 4-ї – 6-ї груп були хворі 3-ї групи – 42 хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії із вмістом 25(OH)D₃ в сироватці крові < 20 нг/мл, яким в лікувальний комплекс вітамін D і курс УФ-радіації не включались.

Методи дослідження. На початку виконання роботи встановлювався діагноз ХОЗЛ згідно з нормативними документами: Наказ Міністерства охорони здоров'я України "Про затвердження інструкцій щодо надання фізіопульмонологічної допомоги хворим" від 28.10.2003 р. № 499 і Наказ Міністерства охорони здоров'я України "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія" від 19.03.2007 р. № 128.

Клінічне обстеження хворих традиційно включало опитування, огляд та діагностику фізикальних змін. Оцінка ступеня вираженості задишки проводилась

за спеціальною шкалою (Medical Research Council (MRC) Dyspnea Scale). Вимір і реєстрація параметрів зовнішнього дихання, що включає спірограму, пневмотахограму, потік-об'ємну діаграму з автоматичним розрахунком пульмонологічних показників, здійснювались на комп'ютеризованому комплексі "Сфера" випуску Харківського науково-виробничого об'єднання "ТОН". Основними функціональними показниками для оцінки бронхіальної обструкції були: ОФВ₁, ЖЄЛ, ФЖЄЛ, ОФВ₁/ЖЄЛ, проби з бронхолітиками (холінолітиками), досліджені в динаміці.

З метою визначення тяжкості і прогнозу перебігу захворювання у хворих визначали індекс BODE, який включає оцінку наступних чотирьох параметрів: обмеження повітряного потоку (форсований об'єм видиху за першу секунду ОФВ₁), пройдена дистанція при 6 хвилинному тесті ходьби, ступінь задишки за шкалою MMRC, індекс маси тіла. Визначається величина кожного показника і відповідний до цієї величини бал. Далі всі бали сумуються. Підсумкове значення може бути в діапазоні від 0 до 10.

Оцінку фізичних можливостей проводили методом непрямой оцінки працездатності за допомогою 6-ти хвилинного крокового тесту. Підсумковий результат виражали у метрах пройденої дистанції.

З біохімічних досліджень визначили: вміст 25(OH)D₃ і 1,25(OH)2D₃ в сироватці крові із використанням набору ELISA (Immunodiagnostik, Bensheim, Німеччина); рівень цитокінів IL-1β, IL-4, IL-10 і TNF-α в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційних наборів (ТОВ "Цитокіни" IL-1β, протеїновий контур – TNF-α, IL-4). Вміст у сироватці крові активної форми TGF-β₁ визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи "TGF-β₁ Emax[®] ImmunoAssay System" (Promega, США) відповідно до інструкції виробника. Оцінка результатів здійснювалася фотометрично на імуноферментному аналізаторі "Уніплан" (Росія). Оптичну щільність кінцевого продукту ферментативної реакції визначали при довжині хвилі 450 нм.

Метод культивування бронхіального епітелію [Лурия Е.А., 1972] проводили в серії експериментів. Дослід 1: культивування бронхіального епітелію в термостаті при 37 °С упродовж трьох діб ⇒ дослідження рівня цитокінів у супернатанті культури клітин; дослід 2: суспензія аутологічних мононуклеарних клітин, в дозі 80•10⁶ (контроль – в камері Горяєва) ⇒ в культуральне середовище на початку культивування ⇒ культивування ⇒ дослідження рівня цитокінів; дослід 3: суспензія мононуклеарів перед введенням в культуральне середовище інкубувалася з вітаміном D (використовувався хімічний аналог 1,25 (OH)2D₃ (Sigma-Aldrich, США), розчинений в етанолі [Correale J. та співавт., 2006]) ⇒ відмивання

клітин ⇨ в культуральне середовище на початку культивування ⇨ культивація ⇨ дослідження рівня цитокінів.

Структурно-функціональний стан кісткової тканини вивчали за допомогою ультразвукового денситометру "Achilles+" ["Lunar Corp.", США, 1995]. Визначали наступні ультразвукові параметри: швидкість поширення ультразвуку (ШПУ, м/с); широкосмутове ультразвукове ослаблення (ШОУ, дБ/МГц); індекс щільності кісткової тканини (ІМ %).

Методи лікування. Медикаментозне лікування усіх хворих на ХОЗЛ проводилося згідно наказом МОЗ України від 28.10.2003 р. № 499 і від 19.03.2007 р. № 128.

Всі пацієнти отримували однакове базове курортне лікування, яке включало: сезонну кліматотерапію, лікувальну дихальну гімнастику, дозовані пішохідні прогулянки, аеротерапію, масаж. Всім обов'язково призначалася дозована ходьба у відповідності з певною дистанцією в залежності від рухового режиму. Цим забезпечувалася достатня рухова активність пацієнтів.

Хворі основної 4-ї групи на додаток до базового курортного лікування отримували вітамін D. Хворі 5-ї групи отримували УФО. Хворі 6-ї групи отримували комбіноване лікування вітаміном D і УФО.

Для медикаментозної замісної терапії дефіциту вітаміну D застосовувався водний розчин вітаміну D₃ в дозі 1000 МЕ (2 краплі) на добу (використовувався АКВАДЕТРИМ® ВІТАМІН D₃ (INN – coledalciferolum, колекалциферол) фармацевтичного заводу "Польфарма" С.А. (Польща); розчин для перорального застосування водний).

Курсовий вплив УФО проводився від лампи інтегрального спектра на проєкції легень з відстані 50 см., площа опромінення 400 м². Класична методика по 4-х полях: перше і друге поле – половина задньої поверхні грудної клітки (права або ліва), третє і четверте поле – бокові поверхні грудної клітки, з опромінюванням одного поля в день; на курс 12 процедур, доза опромінювання – 2 біодози.

Методи обробки результатів дослідження. Для статистичного опису вибірок використовували стандартні методи оцінки варіаційних рядів. Визначали середнє арифметичне (M) і помилку середньої арифметичної (m). Тип розподілу параметрів у варіаційному ряду встановлювали за критерієм Шапіро-Уілкі. Достовірність відмінностей оцінювали за критерієм Стьюдента. Критерієм достовірності оцінок служив рівень значимості при $p < 0,05$. Статистичну обробку проводили за допомогою програмного продукту STATISTICA for WINDOWS 6.0 (фірма StartSoft, США).

Результати власних досліджень та їх обговорення. Результати епідеміологічного дослідження вмісту 25(OH)D₃ в сироватці крові у хворих на ХОЗЛ I-IV стадії Кримського регіону в осінньо-зимовий період (жовтень-лютий)

свідчать, що у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення захворювання виявлено достовірне зниження вмісту прегормональної форми вітаміну D – 25(OH)D₃ на 70,3 %; у фазі ремісії зниження показника достовірно менш виражено – на 57,8 %.

При аналізі наявності і виразності дефіцита вітаміна D (за вмістом 25(OH)D₃) нами встановлено, що із 86 хворих на ХОЗЛ I-IV ступеня тяжкості у фазі загострення у 16 хворих (18,6 %) вміст 25(OH)D₃ у сироватці крові був нижче 10 нг/мл, що відповідає D-дефіциту; у 40 хворих (46,5 %) рівень указанного метаболіту в сироватці крові був в діапазоні 20 – 10 нг/мл (D-вітамінна недостатність); у всіх інших хворих на ХОЗЛ I-IV ступеня тяжкості у фазі загострення (30 хворих, 34,9 %) досліджуваний показник був у діапазоні < 40 нг/мл, що вкладається в діапазон "гіповітаміноз D". При цьому дефіцит вітаміна D достовірно наростає по мірі наростання ступеня тяжкості бронхолегеневого захворювання. Так, досліджуваний показник у хворих на ХОЗЛ IV стадії на 30,3 % нижче, ніж у хворих ХОЗЛ I стадії, і на 18,3 % нижче, ніж у хворих на ХОЗЛ II стадії.

При аналізі ступеня виразності дефіцита вітаміна D (за вмістом 25(OH)D₃) в фазі ремісії захворювання нами встановлено, що з 226 хворих на ХОЗЛ I-IV ступеня тяжкості у 25 хворих (11,1 %) вміст 25(OH)D₃ в сироватці крові був нижче 10 нг/мл, що відповідає стану D-дефіциту; у 56 хворих (24,8 %) рівень вказаного метаболіту в сироватці крові був у діапазоні 20-10 нг/мл (D-вітамінна недостатність), у 130 хворих (57,5 %) рівень указанного метаболіту у сироватці крові був у діапазоні < 40 нг/мл, що вміщується в діапазон D-гіповітаміноз, у 15 хворих (6,6 %) рівень указанного метаболіту в сироватці крові був у фізіологічному діапазоні > 40 нг/мл.

У фазі ремісії ХОЗЛ дефіцит вітаміна D також наростає по мірі наростання ступеня тяжкості бронхолегеневого захворювання, але не так виразно, як у подібних хворих у фазі загострення (таб. 1).

У хворих на ХОЗЛ у фазі загострення захворювання виявлено зниження вмісту прегормональної форми вітаміну D – 25(OH)D₃ на 70,3 % ($p < 0,001$), у фазі ремісії – на 57,8 % ($p < 0,001$, $p_1 < 0,01$) (таб. 1).

Таблиця 1

Вміст 25(OH)D₃ у сироватці крові у хворих на ХОЗЛ Кримського регіону в осінньо-зимовий період у порівнянні з особами контрольної групи

Показник	Статистичні характеристики	Контроль на група	ХОЗЛ I-IV стадії (n = 312)	
			Фаза загострення	Фаза ремісії

25(OH)D ₃ , нг/мл	M ± m	58,5 ± 2,3	17,4 ± 1,4	24,7 ± 2,0
	n	52	86	226
	p	–	< 0,001	< 0,001
	p ₁	–	–	< 0,01

p – достовірність відмінностей, вирахована у порівнянні з контрольною групою.

p₁ – достовірність відмінностей, вирахована у порівнянні з хворими у фазі загострення.

При дослідженні вмісту активного метаболіту вітаміну D₃ – D-гормона (кальцитріолу) 1,25(OH)2D₃ нами встановлено, що у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення захворювання має місце статистично значиме зниження показника на 36,5%, в фазі ремісії – на 16,3%.

При цьому вміст 1,25(OH)2D₃ прогресивно знижується по мірі наростання ступеня тяжкості (стадії) бронхолегеневого захворювання. Так, досліджуваний показник у хворих на ХОЗЛ IV стадії на 25,1% нижче, ніж у хворих на ХОЗЛ I стадії (таб. 2).

У фазі ремісії захворювання вміст 1,25(OH)2D₃ по мірі наростання ступеня тяжкості (стадії) бронхолегеневого захворювання також прогресивно знижується, досягаючи достовірної відмінності у хворих із I-ю і III-ю стадією (зниження показника на 21,6 %) і у хворих із I-ю і IV-ю стадією (зниження показника на 25,5 %) (таб. 2).

Таблиця 2

Вміст 1,25(OH)2D₃ у сироватці крові у хворих на ХОЗЛ Кримського регіону в осінь-зимовий період у порівнянні з особами контрольної групи

Показник	Статистичні характеристики	Контроль на група	ХОЗЛ I-IV стадії (n = 312)	
			Фаза загострення	Фаза ремісії
25(OH)D ₃ , нг/мл	M ± m	30,1 ± 1,6	19,1 ± 1,4	25,2 ± 1,5
	n	52	86	226
	p	–	< 0,001	< 0,05
	p ₁	–	–	< 0,01

p – достовірність відмінностей, вирахована у порівнянні з контрольною групою.

p₁ – достовірність відмінностей, вирахована у порівнянні з хворими у фазі загострення.

Таким чином, окрім зниження вмісту $25(\text{OH})\text{D}_3$ при ХОЗЛ у хворих Кримського регіону як в фазі ремісії захворювання, так і загострення патологічного процесу в бронхолегеневій системі в осінньо-зимовий період має місце й другий тип дефіциту вітаміну D – зниження вмісту $1,25(\text{OH})2\text{D}_3$. Ступінь виразності останнього "регламентується" ступенем тяжкості ХОЗЛ і відображає зниження рецепції $1,25(\text{OH})2\text{D}_3$ в тканинах (резистентність до гормону), що може бути зумовлено зниженням числа VDR в тканинах-мішенях (найбільш імовірно – в кишечнику, нирках і скелетних м'язах).

Після перенесення досліджень в санаторно-курортні установи Криму, де проходять санаторно-курортну реабілітацію мешканці багатьох регіонів України і ближнього зарубіжжя, нами проведена оцінка тяжкості перебігу ХОЗЛ у хворих з дефіцитом вітаміна D в осінньо-зимовий період з урахуванням функціонального стану кісткової тканини та з використанням шкали BODI.

Результати дослідження структурного стану кісткової тканини методом денситометрії з визначенням швидкості поширення ультразвуку дозволили нам установити, що наростання ступеня дефіциту вітаміна D у хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії характеризується статистично значимим зниженням показника ШПУ: у хворих 2-ї групи (в порівнянні із хворими 1-ї групи) – на 3,8 %, у хворих 3-ї групи – на 6,2 %.

Установлено також, що наростання ступеня дефіциту вітаміна D у хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії характеризується статистично значимим зменшенням широкосмугового ослаблення ультразвуку: у хворих 3-ї групи показник ШОУ на 19 % нижче в порівнянні із хворими 1-ї групи.

Індекс щільності кісткової тканини по мірі наростання ступеня дефіциту вітаміна D у хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії статистично значимо знижується: в порівнянні із хворими 1-ї групи у хворих 2-ї і 3-ї груп показник нижче відповідно на 12,1 % і на 23,4 %.

Отже наявність дефіциту вітаміна D у хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії є лабораторним маркером розвитку порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини – зниження еластичності, якості кістки і міцності. Результати наших досліджень дозволяють додати до основних патогенетичних факторів порушень структурного стану кісткової тканини при ХОЗЛ (легенева недостатність, хронічний оксидативний стрес, дисбаланс у системі протизапальних цитокінів) і наявність дефіциту вітаміна D, виразність якої залежить від ступеня тяжкості (стадії) захворювання.

При оцінці у хворих залежності основних клініко-інструментальних характеристик тяжкості перебігу ХОЗЛ залежно від вмісту $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сироватці крові нами встановлено, що у хворих на ХОЗЛ I-III ступеня тяжкості в фазі ремісії розвиток як гіповітамінозу, так і дефіциту вітаміна D характеризується

прогресивним зниженням величини ОФВ₁ – головного спірометричного параметра визначення ступеня тяжкості захворювання. Так, в порівнянні з хворими 1-ї групи у хворих 2-ї і 3-ї груп досліджуваний показник достовірно знижується відповідно на 21,3 % і на 39,2 %. Ці дані підтверджують результати досліджень Janssens W. та співавт. (2010), які встановили, що у хворих на ХОЗЛ існує пряма залежність між параметрами функції зовнішнього дихання і вмістом у сироватці крові вітаміну D.

Дослідження динаміки індекса маси тіла (ВМІ) у хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії залежно від вмісту 25(OH)D₃ у сироватці крові дозволило встановити, у хворих 1-ї групи ВМІ не виходить за межі діапазону його фізіологічних коливань, а у хворих 2-ї і 3-ї груп – знижений відповідно на 13,6 % і на 20,4 %. Разом з тим у хворих 2-ї групи, як і у хворих 1-ї групи, досліджуваний показник не виходить із діапазону "нормальних" значень шкали BODE, а у хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії з фоновим дефіцитом вітаміна D показник вміщується в категорію "знижений" (ВМІ < 18,5).

Приведені факти дозволяють стверджувати, що у хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії знижений показник ВМІ асоційований зі зниженням вмісту прегормональної форми вітаміну D – 25(OH)D₃ Я 20 нг/мл (дефіцит вітаміна D).

У ході проведення 6-ти хвилинного тесту хворі всіх трьох груп пройшли достовірно меншу відстань, ніж здорові особи. При цьому показник 6-MWD у хворих 2-ї групи на 11,0 % нижче, ніж у хворих 1-ї групи, а у хворих 3-ї групи – на 22,0 % нижче, ніж у хворих 2-ї групи.

Нами також встановлено, що показник диспное MMRC у хворих 2-ї групи на 9,1 % ($p_1 < 0,02$) вище, ніж у хворих 1-ї групи, а у хворих з дефіцитом вітаміна D (3-я група) – на 29,2 % вище, ніж у хворих з гіповітамінозом D (2-а група).

Таким чином, розвиток дефіциту вітаміна D (рівень 25(OH)D₃ Я 20 нг/мл) у хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії характеризується прогресивним зниженням величини ОФВ₁ (на 39,2 %), зниженням ВМІ (на 20,4 %), збільшенням показника диспное MMRC (на 29,2 %), зниженням показника 6-MWD (на 22,0 %), і, як наслідок зростання BODE index до 7.

При вивченні ролі дефіциту вітаміна D в осінньо-зимовий період у формуванні субклінічної системної запальної реакції у хворих на ХОЗЛ у фазі ремісії нами встановлено, що підвищення рівня IL-1 β в системному кровотоку було у хворих на ХОЗЛ всіх досліджених груп. При цьому якщо у хворих 1-ї групи досліджений показник достовірно підвищений на 12,0 %, то у хворих 3-ї групи – на 31,5 %, що також статистично значимо вище, ніж у хворих як 1-ї, так і 2-ї груп.

Рівень ще одного цитокіну – ІЛ-4 в сироватці крові у хворих 1-ї і 2-ї груп не виходить за ме-жі діапазону його фізіологічних коливань, а у хворих 3-ї групи – достовірно підвищений на 13,8 %.

Виявлено також статистично значиме підвищення рівня прозапального цитокіну TNF- β у хворих 1-ї, 2-ї і 3-ї груп відповідно на 18,6 %, на 34,8 %, і на 59,0 %.

Отже дефіцит вітаміна D є чинником ризику зростання системного цитокінового потенціалу у хворих на ХОЗЛ – важливого патогенетичного механізму хронізації і прогресування запального процесу в бронхолегеневій системі [Agusti A., Thomas A., 2006].

Також виявлено, що у хворих на ХОЗЛ з фізіологічним рівнем 25(OH)D₃ в системному кровотоку (1-а група) рівень регуляторного цитокіну (фактора росту) TGF- β ₁ достовірно підвищений на 21,1 %, за наявності D-гіповітамінозу (2-а група) – на 31,4 %, а у хворих з D-дефіцитом – на 65,7 %.

Таким чином, асоційоване з D-дефіцитом наростання дисбалансу системного цитокінового потенціалу у хворих на ХОЗЛ включає в себе статистично значиме зростання рівня багатофункціонального фактора росту TGF- β ₁, що формує умови підвищеного ризику розвитку і прогресування цитокіно-залежного фіброзу легенів у хворих на ХОЗЛ.

При розшифровці типу імунного дисбалансу (за оцінкою основних імунорегуляторних субпопуляцій лімфоцитів) нами встановлено, що у хворих на ХОЗЛ у фазі ремісії з фізіологічним рівнем 25(OH)D₃ вміст CD4+Т-лімфоцитів достовірно знижений на 8,6 %, у хворих з D-гіповітамінозом (2-а група) – суттєво не змінюється, а у хворих з дефіцитом вітаміна D – підвищений на 12,2 % (таб. 3).

Таблиця 3

Вміст CD4+ та CD8+ в системному кровотоці у хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії у залежності від вмісту 25(OH)D₃ в сироватці крові, %

Групи	Статистичні характеристики	CD4+	CD8+
1-ша ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії, рівень 25(OH)D ₃ > 40 нг/мл	M \pm m	40,5 \pm 1,0	21,7 \pm 0,9
	n	48	48
	p	< 0,02	< 0,5
2-га ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії, рівень 25(OH)D ₃ в діапазоні від Я 40 до > 20 нг/мл	M \pm m	43,6 \pm 1,5	22,0 \pm 0,8
	n	44	44
	p	> 0,5	> 0,5
	p ₁	< 0,1	> 0,5
3-тя	M \pm m	49,7 \pm 1,6	20,1 \pm 0,6

ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії, рівень 25(OH)D ₃ Я 20 нг/мл	n	42	42
	p	< 0,01	< 0,01
	p ₁	< 0,001	< 0,2
	p ₂	< 0,01	< 0,1
Здорові люди	M ± m	44,3 ± 1,2	22,5 ± 0,5
	n	32	32

p – достовірність відмінностей, вирахована у порівнянні з групою здорових осіб.

p₁ – достовірність відмінностей, вирахована у порівнянні з 1-ю групою.

p₂ – достовірність відмінностей, вирахована у порівнянні з 2-ю групою.

Суттєвої динаміки вмісту CD8+-лімфоцитів у хворих 1-ї і 2-ї груп нами не виявлено. У хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії зі зниженим вмістом 25(OH)D₃ в сироватці крові (3-я група) виявлено зниження досліджуваного показника на 10,7 %, що в поєднанні з підвищенням вмісту CD4+-Т-лімфоцитів формує умови для розвитку у хворих на ХОЗЛ із дефіцитом вітаміну D аутоімунних реакцій (таб.3).

Прийнявши за основу значення вітаміну D як імунорегуляторної молекули [Larre J.M. і співавт., 2006], в цілому, та опосередкованого (через систему клітинного імунітету) модулятора цитокинового потенціалу [Adorini L., Penna G., 2008], зокрема, нами проведена серія вітальних експериментів (метод короткострокових клітинних культур), що характеризують вітамін D-опосередковану лімфоїдну (лейкоцитарну) регуляцію синтезу цитокинів клітинами епітелію бронхів у хворих на ХОЗЛ з дефіцитом вітаміну D (3-я група).

Нами встановлено, що у хворих 3-ї групи під впливом введення в культуральне середовище суміші мононуклеарних лейкоцитів досліджений рівень IL-1β у супернатанті культури клітин бронхіального епітелію суттєво не змінюється, а під впливом преінкубації мононуклеарів з вітаміном D – статистично значимо знижується на 26,0 %.

Отже у хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії з дефіцитом вітаміну D (3-я група) мононуклеарні лейкоцити мають здатність чинити вітамін D-індукований вплив на функціональну (синтез цитокіну IL-1β) активність клітин бронхіального епітелію.

Рівень IL-4 в супернатанті культури клітин бронхіального епітелію під впливом введення суспензії аутологічних мононуклеарів достовірно знижується (на 13,3 %), під впливом 24,25(OH)2D₃-стимула – суттєво не змінюється. Таким чином, вплив вітаміну D на лімфоїдну (лейкоцитарну) регуляцію синтезу IL-4 клітинами епітелію бронхів у хворих на ХОЗЛ нами не виявлено.

Встановлено, що у хворих 3-ї групи під впливом введення в культуру клітин аутологічних мононуклеарів синтез TNF-β клітинами епітелію бронхів

зростає на 45,1 %. Під впливом вітаміну D-стимула виявлена відміна потенціуючого синтезу прозапального цитокіну TNF- β впливу мононуклеарних лейкоцитів: досліджуваний показник повертається до вихідного (в серії 1) рівню.

Синтез активної форми TGF- β_1 клітинами епітелію бронхів під впливом введення в культуру клітин аутологічних мононуклеарів у хворих 3-ї групи статистично значимо зростає (на 8,5 %). Під впливом же преінкубації мононуклеарів з 24,25(OH)D₃ виявлена відміна потенціуючого синтезу TGF- β_1 впливу мононуклеарних лейкоцитів: досліджуваний показник повертається до вихідного (в серії 1) рівню.

Таким чином, у хворих на ХОЗЛ з дефіцитом вітаміну D виявлена здатність аутологічних мононуклеарних лейкоцитів чинити вітаміну D-індукований інгібуючий вплив на функціональну (синтез прозапального цитокіну IL-1 β) активність клітин бронхіального епітелію. У подібних хворих виявлена також вітаміну D-опосередкована відміна потенціуючого синтезу прозапального цитокіну TNF- β та активної форми TGF- β_1 впливу мононуклеарних лейкоцитів.

Указані наукові факти розцінюються нами як патофізіологічне обґрунтування доцільності лікувальної корекції D-дефіциту для зменшення місцевого (епітелій бронхів) цитокінового дисбалансу у хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії в осінньо-зимовий період в умовах санаторно-курортної реабілітації. З іншого боку, результати культуральних експериментів доводять можливість вітаміну D-опосередкованої корекції дисбалансу цитокінового гомеостазу.

Нами встановлено, що рівень цитокіну IL-1 β у хворих 3-ї, 4-ї і 5-ї груп під впливом санаторно-курортної реабілітації суттєво не змінюється. У хворих 6-ї групи на другому етапі дослідження досліджуваний показник достовірно знижується на 11,7 %.

Виявлено, що рівень цитокінів IL-4 і TNF- β у хворих 3-ї, 4-ї, 5-ї і 6-ї груп під впливом санаторно-курортної реабілітації суттєво не змінюється.

Не виявлено і суттєвої динаміки вмісту активної форми TGF- β_1 під впливом проводимої санаторно-курортної реабілітації в осінньо-зимовий період у хворих 3-ї групи. У хворих 4-ї і 5-ї груп зниження вмісту активної форми TGF- β_1 має місце і під впливом замісної терапії вітаміном D, і під впливом УФ-радіації. У хворих 6-ї групи (+ вітаміну D + УФ-радіація) під впливом проводимої санаторно-курортної реабілітації, що включає поєднане використання вітаміну D і УФ-радіації виявлено підсумковий вплив лікарського препарату і фізіотерапевтичного впливу: рівень активної форми TGF- β_1 при виписці знижується на 24,1 %, що також достовірно нижче, ніж у хворих 4-ї (+ вітаміну D) і 5-ї (+ УФ-радіація) груп.

Таким чином, нами встановлено, що поєднане використання замісної терапії вітаміном D і УФ-радіації у хворих на ХОЗЛ з дефіцитом вітаміну D в осінньо-зимовий період сприяє не тільки зниженню системного потенціалу прозапального цитокіну IL-1 β , а й суттєво знижує ризик прогресування ХОЗЛ за рахунок прогресування фіброзоутворення в бронхолегеневій системі.

Виявлено також, що санаторно-курортна реабілітація у хворих на ХОЗЛ у фазі ремісії в осінньо-зимовий період чинить суттєвий вплив на рівень антизапального цитокіну IL-10: статистично значиме підвищення показника виявлено у хворих всіх груп. При цьому у хворих 4-ї групи під впливом включення в лікувальний комплекс замісної терапії вітаміном D призводить до достовірного зростання рівня IL-10 в порівнянні з хворими 3-ї групи (достовірність відмінностей між ними <0,001). Поєднане ж використання вітаміну D і УФ-радіації у хворих 6-ї групи чинить підсумкову потенціуючу рівень IL-10 в загальному кровотоку дію.

Таким чином, нами встановлено, що поєднане використання замісної терапії вітаміном D і УФ-радіації у хворих на ХОЗЛ з дефіцитом вітаміну D в осінньо-зимовий період чинить виражений модулюючий вплив на системний цитокіновий потенціал, який заключається у зниженні системного прозапального потенціалу (рівень IL-1 β), зростанні антизапального потенціалу (рівень IL-10), а також знижує ризик прогресування ХОЗЛ за рахунок TGF- β ₁-опосередкованого фіброзоутворення.

Указані зміни лабораторних показників супроводжувались наступною клінічною динамікою. Так, якщо тяжкість стану за шкалою BODE у хворих 3-ї групи (вітамін D і УФ-радіація не застосовувались) під впливом санаторно-курортної реабілітації знижується з 7 (BODE index) до 6 (BODE index) за рахунок покращення показника 6-MWD, у хворих 4-ї і 5-ї груп – з 7 (BODE index) до 5 (BODE index) за рахунок покращення показників 6-MWD і диспное MMRC, то у хворих 6-ї групи – з 7 (BODE index) до 4 (BODE index) за рахунок покращення показників 6-MWD, диспное MMRC і ОФВ1 (рис. 1).

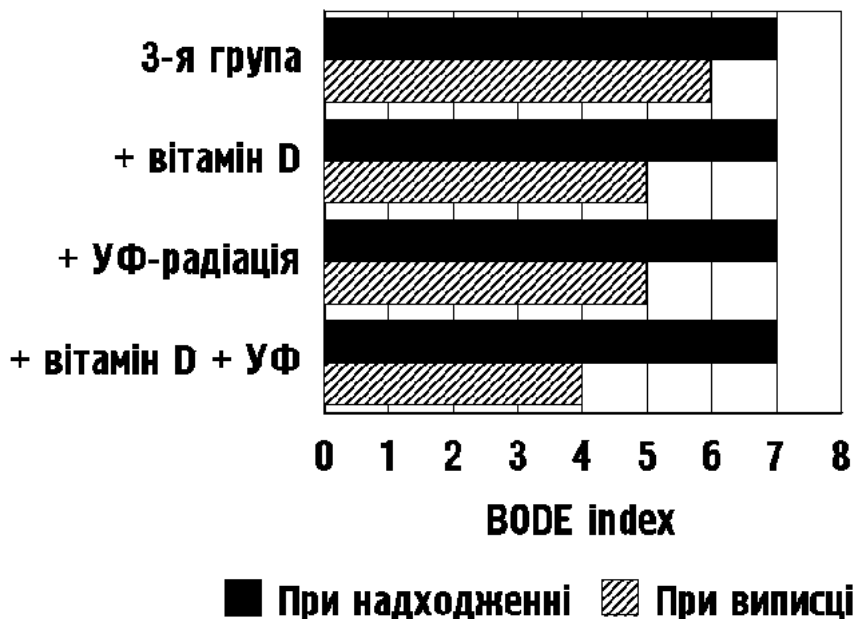


Рис. 1. Динаміка ступеня тяжкості ХОЗЛ за шкалою BODE у хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії з дефіцитом вітаміну D під впливом різних схем санаторно-курортної реабілітації.

Таким чином, результати наших клінічних досліджень, що документують клінічну динаміку під впливом різних схем санаторно-курортної реабілітації в осінньо-зимовий період у хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії з дефіцитом вітаміну D свідчать про більшу ефективність поєднаного використання вітаміну D і УФ-радіації не тільки для корекції системної запальної відповіді, а й для покращення клінічного перебігу захворювання.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено наукове вирішення актуального завдання медичної реабілітації, курортології та фізіотерапії, яке полягає у збільшенні ефективності санаторно-курортного лікування хворих на ХОЗЛ.

1. У жителів Кримського регіону, які хворіють на ХОЗЛ, в осінньо-зимовий період у фазі ремісії захворювання має місце дефіцит вітаміну D двох типів – зниження в сироватці крові вмісту прегормональної форми вітаміну D – 25(OH)D₃ і зниження вмісту активного метаболіту вітаміну

- D₃ 1,25(OH)2D₃. У фазі загострення захворювання у подібних хворих виявляється достовірне наростання D-дефіциту двох типів.
2. Поширеність дефіциту вітаміну D (за рівнем 25(OH)D₃) у хворих на ХОЗЛ Кримського регіону в осінньо-зимовий період становить у хворих у фазі ремісії 35,8 % та 66,3 % у хворих у фазі загострення. Виявляється залежність тяжкості перебігу ХОЗЛ від ступеня дефіциту.
 3. Розвиток дефіциту вітаміну D у хворих на ХОЗЛ у фазі ремісії в осінньо-зимовий період характеризується прогресуючим зниженням бронхіальної прохідності, рухових можливостей і прогресуючим порушенням структурно-функціонального стану кісткової тканини (зниження еластичності, якості кістки і міцності).
 4. Дефіцит вітаміну D у хворих на ХОЗЛ у фазі ремісії в осінньо-зимовий період формує умови підвищеного ризику розвитку і прогресування цитокін-(TGF-β₁)-залежного фіброзу легенів, а також є фактором ризику зростання системного цитокінового потенціалу (IL-1β, IL-4, TNF-β) – важливої складової субклінічній системній запальній реакції.
 5. При дефіциті вітаміну D у хворих на ХОЗЛ підвищується вміст CD4+-Т-лімфоцитів, що поєднується зі зниженням вмісту CD8+-клітин, що формує умови для розвитку аутоімунних реакцій.
 6. У хворих на ХОЗЛ з дефіцитом вітаміну D виявлено здатність аутологічних мононуклеарних лейкоцитів за рахунок синтезу прозапальних цитокінів IL-1β, TNF-β та TGF-β₁ викликати індукцію функціональної активності клітин бронхіального епітелію, яка усувається введенням вітаміну D.
 7. Комплексне використання замісної терапії вітаміном D і УФ-радіації в умовах санаторно-курортної реабілітації хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії в осінньо-зимовий період з дефіцитом вітаміну D призводить до локальної та загальної корекції дисбалансу цитокінового гомеостазу, зменшенню ризику фіброутворення за рахунок зниження TGF-b1 в епітелії бронхів, що в цілому виражається поліпшенням клініко-функціонального стану хворих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для уточнення тяжкості перебігу ХОЗЛ в осінньо-зимовий період рекомендується оцінка системного рівня вітаміну D (за вмістом 25(OH)D₃ в сироватці крові).
2. У хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії в осінньо-зимовий період формування тактики санаторно-курортної реабілітації необхідно проводити з урахуванням наявності дефіциту вітаміну D (за вмістом 25(OH)D₃ у сироватці крові).

3. Для корекції цитокинового дисбалансу і підвищення клінічної ефективності санаторно-курортної реабілітації хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії в осінньо-зимовий період з рівнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ Я 20 нг/мл в сироватці крові в умовах Кримського регіону рекомендується курс поєднаного використання замісної терапії вітаміном D (водний розчин вітаміну D_3 (cholecalciferolum) в дозі 1000 МЕ (2 краплі) на добу – весь період санаторно-курортної реабілітації) і УФ-радіації (по 2 біодози з відстані 50 см, площа опромінення 400 см^2 , по 4-х полях . Перше і друге поле – половина задньої поверхні грудної, третє і четверте поле – бокові поверхні грудної клітки. В один день опромінюється тільки одне поле. Кожне поле опромінюється по 3 рази, на курс 12 процедур.

СПИСОК ДРУКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Иванцова Н.Л. Роль витаминов группы Д в предопределении клеточного и гуморального ответа в условиях воздействия УФ-радиации / Н.Л. Иванцова, А.А. Горлов // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2007. – №2. – С. 105-106.
2. Иванцова Н.Л. Патогенетические аспекты участия механизмов клеточного и гуморального иммунитета в условиях генеза УФ-индуцированной иммуносупрессии / Н.Л. Иванцова, А.А. Горлов // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2007. – №3. – С. 63-67.
3. Иванцова Н.Л. Коррекция функционального состояния костной ткани препаратами кальция и витаминами группы Д, с учетом иммунологического статуса в условиях воздействия УФ-радиации / Н.Л. Иванцова, А.А. Горлов // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2007. – №11 (2/2). – С.771.
4. Иванцова Н.Л. Баланс клеточного и гуморального иммунитета (TH_1/ TH_2) как фактор оценки адекватности и эффективности санаторно-курортного этапа реабилитации / Н.Л. Иванцова, Ю.Г.Нефед, О.Б.Матвеев // Таврический медико-биологический вестник. – 2008. – Т.11, №4. – С.47-49.
5. Иванцова Н.Л. Роль витаминов группы Д в предопределении клеточного и гуморального иммунного ответа в условиях воздействия УФ-радиации / Н.Л.Иванцова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2008. – Т14, №2. – С. 143.
6. Иванцова Н.Л. Витамин Д как фактор коррекции структурно-функционального состояния костной ткани и иммунологического статуса на санаторно-курортном этапе реабилитации / Н.Л. Иванцова // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – Т.12, №1. – С.32-35.

7. Иванцова Н.Л. Дефицит витамина Д как фактор отягощения развития системной воспалительной реакции и иммунного дисбаланса у больных ХОЗЛ / Н.Л. Иванцова // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т.13, №4. – С.68-71.
8. Иванцова Н.Л. Комплексное воздействие экзогенного витамина Д и УФО как фактор санаторно-курортной реабилитации больных ХОЗЛ / Н.Л. Иванцова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2010. – №6. – С.98-100.
9. Иванцова Н.Л. Оценка тяжести течения ХОЗЛ у больных с витамин Д-дефицитом с учетом функционального состояния костной ткани / Н.Л. Иванцова, Т.Ф.Голубова // Актуальные вопросы курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации. – 2010. – Т.21, №1. – С.25-32.
10. Иванцова Н.Л. Клеточный и гуморальный иммунитет после УФ-облучения в эритемных дозах: механизмы связи с метаболизмом витаминов группы Д / Н.Л.Иванцова // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: тр. Крым. гос. ун-та им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2008. – Т.144, Ч. VI. – С.110-112.
11. Иванцова Н.Л. Роль витаминов группы Д в предоделении клеточного и гуморального иммунитета / Н.Л. Иванцова, А.А. Горлов // Матеріали VII Міжнародної конференції присвяченої 200-річчю курортів Криму [Сучасні проблеми курортно-рекреаційної діяльності та технологій відновлювального лікування в умовах глобалізації], (Місхор, 26-28 вересня 2007р.). – Мисхор, 2007. – С. 65-66.
12. Иванцова Н.Л. Патогенетические аспекты участия витаминов и кластеров Д с позиций динамики цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона-гамма и кластеров СД в генезе общего ответа иммунной системы при УФ-радиации / Н.Л. Иванцова // Матеріали Ювілейної науково-практичної конференції присвяченої 80-річчю кафедри фізіотерапії та курортології Харківської медичної академії післядипломної освіти, (м.Харків, 4-5 грудня 2008р.). – Харків, 2008. – С. 75-76.

АНОТАЦІЯ

Иванцова Н.Л. Комплексна корекція імунологічних показників, що пов'язані з дефіцитом вітамінів групи Д у хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів на етапі санаторно-курортної реабілітації. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.33 – медична реабілітація, курортологія і фізіотерапія. Кримська Республіканська Установа "Науково-дослідний інститут фізичних

методів лікування і медичної кліматології ім. І.М. Сеченова МОЗ України", Ялта, 2011.

Дисертація присвячена вивченню впливу дефіциту вітаміну D на формування дисбалансу цитокінового гомеостазу, порушень функціональної активності бронхіального епітелію і наростання ступеня тяжкості перебігу (за шкалою BODE) захворювання у хворих на ХОЗЛ. Наявність дефіциту вітаміну D у хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії в осінньо-зимовий період формує умови для прогресування субклінічної системної цитокін-залежної запальної реакції і фіброзу легенів, а також наростання дисбалансу T-клітинного імунітету. В експериментальній моделі культури клітин виявлено здатність аутологічних мононуклеарних лейкоцитів надавати вітамін D-індукований інгібуючий вплив на функціональну (синтез прозапального цитокіну IL-1 β) активність клітин бронхіального епітелію та виявлено вітамін D-опосередковане скасування впливу мононуклеарних лейкоцитів, що потенціює синтез прозапального цитокіну TNF- β і активної форми TGF- β ₁.

Дано наукове обґрунтування доцільності використання і доведено клінічну ефективність поєданого використання замісної терапії вітаміном D і УФ-радіації в умовах санаторно-курортної реабілітації хворих на ХОЗЛ I-III стадії у фазі ремісії з D-дефіцитом для корекції субклінічної системної запальної реакції.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легенів, цитокіни, вітамін D, епітелій бронхів, санаторно-курортна реабілітація.

SUMMARY

Ivantsova N.L. Complex correction of the immunological indexes attended with the deficit of vitamins of group D in patients with chronic obstructive disease of lungs in the stage of sanatorium-resort rehabilitation. – the Manuscript.

The Candidate's of Medical Science thesis on specialty 14.01.33 – medical rehabilitation, balneology and physiotherapy. Crimean Republic Institution "Research Institute of Physical Methods of Treatment and Medical Climatology named after I.M. Sechenov" of Ministry of Health of Ukraine, Yalta, 2011.

The advanced study is devoted to investigation of influence of vitamin D deficiency upon formation of cytokine homeostasis disbalance, disorders of functional activity of the bronchial epithelium and increase severity of the disease (by the scale BODE) in patients with COPD. The presence of vitamin D deficiency in patients with COPD I-III degree in the stage of remission during the autumn-winter season forms the conditions for the progression of subclinical systemic cytokine-dependent inflammatory reaction and lung fibrosis, as well as increase of imbalance of T-cell immunity.

The ability of autologous mononuclear leukocytes to cause vitamin D-induced inhibitory effect on functional activity of bronchial epithelial cells (synthesis of pro-inflammatory cytokine IL-1 β) and vitamin D-mediated removal of influence of mononuclear leukocytes, potentiating synthesis of pro-inflammatory cytokine TNF- β and of the active form of TGF- β ₁, was revealed in the experimental model of cell culture.

The scientific ground of suitable application of combined use of replacement therapy with vitamin D and UV radiation is given and clinical efficacy of this combination for correction of subclinical systemic inflammatory reaction in patients with COPD I-III degree in stage of remission and vitamin D-deficiency during sanatorium-resort rehabilitation is proved.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cytokines, vitamin D, bronchial epithelium, sanatorium-resort rehabilitation.

АННОТАЦИЯ

Иванцова Н.Л. Комплексная коррекция иммунологических показателей, сопряженных с дефицитом витаминов группы D у больных хроническим обструктивным заболеванием легких на этапе санаторно-курортной реабилитации. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.33 – медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия. Крымское Республиканское Учреждение "Научно-исследовательский институт физических методов лечения и медицинской климатологии им. И.М. Сеченова" МЗ Украины, Ялта, 2011. Научная работа посвящена изучению особенностей формирования системного и регионарного (бронхиальный эпителий) дисбаланса цитокинового гомеостаза и нарастания степени тяжести течения (по шкале BODE) ХОЗЛ в осенне-зимний период в зависимости от наличия и выраженности дефицита витамина D.

На первом этапе решалась задача определения распространенности дефицита витамина D у жителей Крымского региона, страдающих ХОЗЛ, в осенне-зимний период. Определялся дефицит витамина D (по уровню его метаболитов – 25(OH)D₃ и 1,25(OH)₂D₃) в зависимости от фазы течения и стадии. Для решения этой задачи были сделана первая выборка из 312 больных ХОЗЛ.

На втором этапе исследования была сделана вторая выборка из 200 больных ХОЗЛ в фазе ремиссии, находившихся на санаторно-курортном лечении. В основные группы обследования вошли 134 больных ХОЗЛ I-III стадии, разделенные на 1-ю, 2-ю, 3-ю группы в зависимости от содержания витамина D в сыворотке крови. Изучалась зависимость от дефицита витамина D: системного цитокинового потенциала (IL-1 β , IL-4, IL-10, TNF- β , TGF- β ₁) – важной составляющей субклинической системной воспалительной реакции,

локального дисбаланса цитокинов в культуре клеток бронхиального эпителия, тяжести течения ХОЗЛ по индексу BODE, структурно-функционального состояния костной ткани.

Для изучения клинической эффективности сочетанного использования заместительной терапии витамином D и УФ-радиации в условиях санаторно-курортной реабилитации больных ХОЗЛ I-III стадии в фазе ремиссии в осенне-зимний период с дефицитом витамина D, дополнительно выделена группа, которая была поделена на три подгруппы. В зависимости от методик лечения были сформированы 4-я, 5-я, 6-я группы. Для 4-й группы в лечебный комплекс включался витамин D, для 5-й группы проводилось курсовое воздействие УФ-радиации. Для 6-й группы в лечебный комплекс включался витамин D и одновременно проводилось УФО. Изучалась эффективность комбинированного применения витамина D и УФО для коррекции дисбаланса цитокинового гомеостаза и влияние на тяжесть течения ХОЗЛ (по BODE и GOLD).

Результаты исследования документируют, что у жителей Крымского региона, страдающих ХОЗЛ в 35,8 % случаев в фазе ремиссии и в 66,3 % случаев в фазе обострения заболевания в осенне-зимний период имеет место дефицит витамина D двух типов – снижение в сыворотке крови содержания прегормональной формы витамина D – $25(\text{OH})\text{D}_3$ и снижение содержания активного метаболита витамина D_3 – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Выявлена зависимость выраженности дефицита витамина D обоих типов от степени тяжести (стадии) ХОЗЛ (по GOLD).

У больных ХОЗЛ I-III стадии в фазе ремиссии в осенне-зимний период развитие D-гиповитаминоза и дефицита витамина D характеризуется прогрессирующим снижением ОФВ₁, ВМ1, 6-MWD, возрастанием показателя диспноэ MMRC и, как следствие, существенным возрастанием индекса BODE.

Нарастание выраженности дефицита витамина D у подобных больных характеризуется прогрессирующим нарушением структурно-функционального состояния костной ткани (снижения эластичности, качества кости и прочности): увеличением СРУ, ШОУ и снижением ИПКТ.

Наличие дефицита витамина D у больных ХОЗЛ I-III стадии в фазе ремиссии в осенне-зимний период формирует условия для прогрессирования субклинической системной цитокин-зависимой воспалительной реакции и фиброза легких, а также нарастания дисбаланса T-клеточного иммунитета.

В экспериментальной модели культуры клеток выявлена способность аутологичных мононуклеарных лейкоцитов оказывать витамин D-индуцированное ингибирующее влияние на функциональную (синтез провоспалительного цитокина IL-1 β) активность клеток бронхиального

епітелія і виявлена вітамін D-опосередована активація потенціруючого синтезу провоспалительного цитокину TNF-β і активної форми TGF-β₁, впливаючи на мононуклеарні лейкоцити.

Доказана клінічна ефективність поєднаного використання замінювальної терапії вітаміном D і УФ-радіації в умовах санаторно-курортної реабілітації хворих ХОЗЛ I-III стадії в фазі ремісії в осінньо-зимній період з дефіцитом вітаміну D для корекції дисбалансу цитокінового гомеостазу (субклінічної системної запальної реакції) і зменшення ступеня тяжкості течії ХОЗЛ (за BODE і GOLD).

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легких, цитокини, вітамін D, епітелій бронхів, санаторно-курортна реабілітація.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- 1,25(OH)2D₃ - 1,25-dihydroxycholecalciferol, calcitriol.
- 25(OH)D₃ - 25-hydroxyvitamin D₃ або calcifediol.
- 6-MWD - оцінка до фізичного навантаження при 6-ти хвилинній ходьбі.
- ОФВ₁ - об'єм форсованого видиху за першу секунду;
- ФЖСЛ - форсована життєва ємність легенів;
- ХОЗЛ - хронічне обструктивне захворювання легенів;
- УФО - ультрафіолетове опромінення;
- ВМІ - body mass index (індекс маси тіла);
- BODE index - індекс маси тіла (B), ступінь обструкції дихальних шляхів (O) і функціональні задишка (D), толерантність до фізичного навантаження (E) за оцінкою при шести хвилинах ходьби випробування;
- CD - кластери диференціювання;
- CD₄, CD₈ - рецептори Т-лімфоцитів;
- CRP - C-reactive protein (С-реактивний протеїн);
- IL - інтерлейкін (и);
- IU - міжнародних одиниць;
- MMRC - показник диспное;
- NF-κB - nuclear factor-каппа В (фактор транскрипції, що активується при запаленні (транскрипція – утворення молекули РНК на основі інформації, закодованій у ДНК; фактор транскрипції – білок, який зв'язується з регуляторними ділянками генів і впливає на швидкість їх транскрипції));
- NK - натуральні кілери;
- TNF-β - туморнекротичний фактор β;
- TGF-β₁ - багатофункціональний фактор росту;
- VDR - рецептор вітаміну D;
- Vit D₃ - vitamin D₃ або холекальциферол.