

Игорь Владимирович Терехов – старший преподаватель кафедры организации медицинского обеспечения ФГОУ ВПО «Саратовский военно-медицинский институт» МО РФ, кандидат медицинских наук. 410017, г. Саратов, Техническая ул., 2-186, e-mail: trft@mail.ru.

Константин Анатольевич Солодухин – доктор медицинских наук, доцент, заместитель начальника кафедры-клиники терапии ФГОУ ВПО «Саратовский военно-медицинский институт» МО РФ, 410017, г. Саратов, Ильинская пл., 17, e-mail:solod@mail.ru.

Виктор Сергеевич Никифоров – кандидат медицинских наук, доцент кафедры военно-морской и госпитальной терапии ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова» МО РФ. 198013, г. Санкт-Петербург, Загородный пр., 47.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕТЕПЛООВОГО СВЧ ИЗЛУЧЕНИЯ В РЕАБИЛИТАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Аннотация

С целью расширения круга физиотерапевтических методов иммунореабилитации, изучалось влияния (in vitro) низкоинтенсивного СВЧ излучения (ППМ 2 нВт/см²) на спонтанную и митоген-стимулированную продукцию цитокинов клеток цельной крови у больных внебольничной пневмонией в фазу разрешения инфильтративных изменений. Установлена способность однократного 20-ти минутного СВЧ воздействия нормализовывать продукцию ИЛ-1, ИЛ-4, ИНФ, ИЛ-13, ИЛ-17, что может быть использовано при иммунореабилитации таких больных.

Ключевые слова: пневмония, цитокиновый профиль, СВЧ излучение, реабилитация.

Внебольничная пневмония (ВП) является актуальной медико-социальной проблемой, важность которой определяется, с одной стороны высокой заболеваемостью лиц трудоспособного возраста, а, с другой, высокой частотой осложнений, несмотря на применение в клинике новых химиотерапевтических средств [5]. Одним из путей улучшения исходов ВП, а так же сокращения периода нетрудоспособности после перенесенного заболевания, является раннее проведение полноценной реабилитации, включающей иммунореабилитацию [5]. В этой связи представляется актуальным дальнейшее расширение круга физиотерапевтических методов для их целенаправленного использования в этом процессе.

В 90-ые годы XX века было обнаружено низкоинтенсивное внутреннее резонансно-волновое электромагнитное поле в живом организме в диапазонах КВЧ и СВЧ, участвующее в процессах метаболизма [1, 3]. Источником этого внутреннего электромагнитного поля являются естественные колебания молекулярных структур водной компоненты биосреды организма. Взаимодействие внешних электромагнитных полей с соответствующими по частоте и интенсивности параметрами с внутренним полем носит активный биофизический характер и являясь по своей сути физиотерапевтическим фактором [1].

Цель исследования - изучить возможность применения низкоинтенсивного СВЧ воздействия частотой 1000 МГц у больных внебольничной пневмонией в качестве физиотерапевтического фактора в периоде реабилитации.

Материалы и методы

В исследование включено 30 больных обоего пола с внебольничной бактериальной пневмонией нетяжелого течения в возрасте 18-30 лет, без сопутствующей патологии внутренних органов, поступивших в клинику в первые сутки заболевания. Критериями исключения больных из исследования являлись: сердечная и дыхательная недостаточность, сопутствующая воспалительная патология других органов (желудочно-кишечного тракта, мочевыводящей системы и т.п.).

Влияние физиотерапевтического фактора – СВЧ излучения исследовалось по его влиянию на способность клеток цельной крови к продукции цитокинов. В ходе исследования продукция цитокинов клетками оценивалась с помощью наборов для культивирования и митогенной активации клеток цельной крови «Цитокин-Стимул-Бест» (ООО «Вектор Бест»), включающих комплексный митоген для Т и В клеток. Методом иммуноферментного анализа оценивалась спонтанная и стимулированная продукция интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-17, а так же интерферона-гамма (ИНФ γ).

В процессе исследования были сформированы три группы. Первая группа являлась контрольной и включала необлученные образцы крови здоровых лиц обоего пола в возрасте 18-30 лет, вторая – необлученные образцы крови больных в стадии разрешения воспалительного процесса (7-10 сутки ВП), третья – образцы крови, больных в стадии разрешения, подвергнутые СВЧ облучению.

Источником СВЧ излучения служил аппарат микроволновой терапии «Акватон-02» (ООО «ТЕЛЕМАК», г. Саратов). Облучение образцов крови проводилось на частоте $1000 \pm 0,01$ МГц, плотностью потока мощности 2 нВт/см^2 в течении 20 минут.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе Statistica 7,0. При этом рассчитывалась медиана (Me), а так же 25 и 75 процентиля (25%,

75%) выборки. Оценка значимости (p) межгрупповых различий проводилась с помощью критерия W Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования (табл.1.) показал, что в стадию разрешения ВП, отмечалось снижение спонтанной продукции клетками ИЛ-1 β и ИЛ-17, на фоне повышенной, в сравнении с контролем, продукции ИЛ-4 и ИНФ γ в 2,1 (p=0,012) и 2,2 раза (p=0,01) соответственно. Соотношение ИЛ-4/ИНФ γ при этом составляло 1,1, указывая на большую активность гуморального звена иммунитета, характерную для бактериальной пневмонии. В результате анализа было установлено снижение спонтанной продукции ИЛ-1 β и ИЛ-13 в сравнении с контролем на 47,1% (p=0,022) и 19,4% (p=0,047) соответственно.

Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что нормализация клинических проявлений ВП, сопровождается существенным снижением продукции медиаторов острой фазы воспаления и сохранением повышенной продукции регуляторных цитокинов, указывающей на незавершенность патологического процесса.

Проводимое на этом фоне облучение клеток цельной крови, сопровождалось повышением продукции ИЛ-1 β на 29,4% (p=0,005), достигающей контрольной, ИЛ-4 на 24,4% (p=0,003), ИЛ-13 на 16,7% (p=0,011) и ИЛ-17 на 20,5% (p=0,01). На этом фоне отмечалась тенденция к снижению продукции ИНФ γ , с повышением соотношения ИЛ-4/ИНФ γ до 1,3.

Таким образом, СВЧ воздействие сопровождалось достоверными изменениями продукции цитокинов, направленными на нормализацию их продукции и усилением гуморального иммунного ответа.

Особенности цитокинового статуса реконвалесцентов в условиях митогенной стимуляции заключались в повышении, в сравнении с контролем, продукции ИЛ-1 β на 36,9% (p=0,027), ИЛ-17 на 21,2% (p=0,048), снижении продукции ИЛ-4 на 22,7% (p=0,04), ИНФ γ на 18,4% (p=0,057), ИЛ-13 на 31,2% (p=0,032).

Влияние СВЧ воздействия характеризовалось повышением стимулированной продукции ИЛ-4 на 7,8% (p=0,074), ИНФ γ на 16,5% (p=0,052) и ИЛ-13 на 21,4% (p=0,033), при этом продукция ИЛ-1 β и ИЛ-17 не претерпевала существенных изменений. Проведенный анализ показал, что указанное воздействие сопровождалось уменьшением максимальной продукции ИЛ-1 β на 20,8%, способствуя приближению ее верхних границ к уровню контроля. Проведенный анализ распределения продукции ИЛ-17 выявил отличительные особенности биологического действия данного фактора (рис.1.).

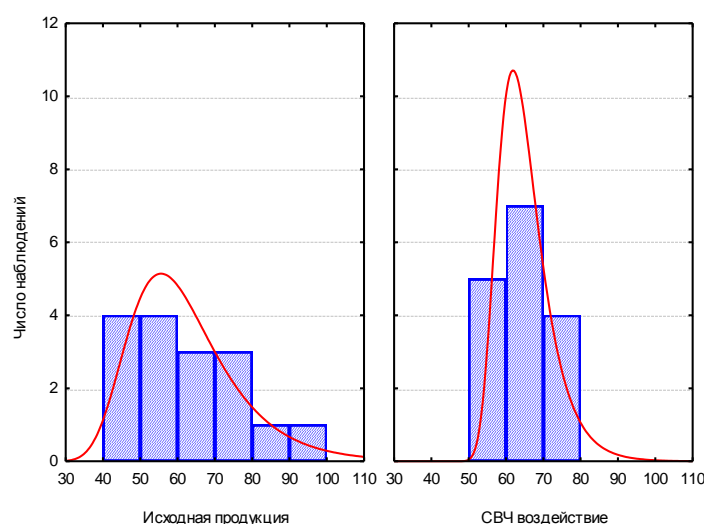


Рис.1. Митоген-стимулированная продукция ИЛ-17 у обследованных

Анализ показал, что стимулируемая продукция ИЛ-17, различается у разных больных в 2,5 раза, находясь в диапазоне 40-100 пг/мл, что очевидно, является следствием различной реактивности клеточного звена иммунной системы обследованных. В исследовании установлена способность СВЧ воздействия к уменьшению доли клеток с минимальной и максимальной продукцией ИЛ-17 и «функциональной» синхронизации его продукции в диапазоне 50-80 пг/мл с «оптимумом» в диапазоне 60-70 пг/мл, в котором находится большинство обследованных.

Таким образом, предварительное однократное СВЧ воздействие на клетки крови сопровождается выравниванием дисбаланса продукции про- и противовоспалительных цитокинов, а так же ограничением максимальных значений их продукции.

Обсуждение результатов

Формирование клинико-лабораторных признаков нормализации состояния больного, подтвержденных рентгенологически, тем не менее, не означает завершения патологического процесса и окончательного выздоровления пациента.

Известно, что иммунная система реализует свои функции, в том числе борьбу с инфекционными агентами, путем кооперации различных специализированных клеток, как самой иммунной системы, так и других систем. Ключевую роль в организации кооперативного ответа на чужеродный антиген играют молекулы межклеточных взаимодействий, в частности интерлейкины. Из них особое место занимает ИЛ-1, являющийся инициатором ответа острой фазы воспаления, активирующий преиммунный ответ на антиген и стимулирующий специфический иммунитет.

Продукция ИЛ-4 стимулирует Th₂ тип ответа и подавляет Th₁, в этом отношении ИНФγ является его функциональным антагонистом, стимулируя Th₁ тип иммунного

ответа, активируя макрофаги, репаративные процессы в тканях, ограничивая экссудативную фазу воспаления [2].

Являющийся модулятором активности моноцитов, ИЛ-13 обладает способностью ограничивать продукцию моноцитами и макрофагами медиаторов острой фазы воспаления, стимулирует пролиферацию активированных В-клеток и синтез иммуноглобулинов, а так же принимает участие в ремоделировании внеклеточного матрикса, активируя синтез матриксных металлопротеиназ. При этом, непосредственного влияния на Т-клетки, в отличие от ИЛ-4 не оказывает, однако действует в синергизме с ИЛ-4 и ИЛ-10, поддерживая Th₂-ответ, способствуя ограничению воспалительного повреждения легких при инфекционном процессе [6].

Существенную роль в формировании иммунного ответа при инфекциях нижних отделов респираторного тракта играет ИЛ-17, являющийся индуктором β-дефензина - компонента системы врожденного иммунитета. Кроме того, ИЛ-17 принимает участие в регуляции активности нейтрофилов, стимулируя продукцию гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и MIP-3α, обеспечивающих полноценную защиту респираторного тракта [2].

Применение в качестве физиотерапевтического фактора СВЧ излучения плотностью потока мощности значительно ниже теплового уровня, исключает формирование рефлекторных изменений связанных с прогревом тканей и развитие локальных эффектов, в месте облучения в виде расширения сосудов и т.п. проявлений. Освобождаясь от рефлекторных влияний на регуляторные системы организма, как показали результаты проведенного исследования, СВЧ воздействие оказывает существенное влияние на регуляцию системы межклеточных взаимодействий, проявляющееся выравниванием дисбаланса цитокинового профиля эффекторных клеток воспаления. В частности, под его влиянием наблюдается усиление гуморального ответа (повышение соотношения ИЛ-4/ИНФγ) и увеличение продукции медиаторов, осуществляющих защитное действие при инфекциях нижних дыхательных путей (ИЛ-13, ИЛ-17).

Влияние излучения в условиях митогенной стимуляции иммунокомпетентных клеток сопровождается увеличением продукции, в первую очередь, регуляторных цитокинов (ИЛ-4, ИНФγ, ИЛ-13), снижая лишь максимальные значения продукции ИЛ-1β, сохраняя практически неизменной ее средний уровень. Данные изменения четко прослеживаются в ходе исследования, и могут быть расценены как адаптивные, «стресс-лимитирующие».

Касаюсь влияния излучения на продукцию ИЛ-17, следует заметить, что как высокое, так и низкое его содержание в крови ассоциировано с повреждающим действием, либо самого воспалительно процесса, либо инфекционного агента. В этих условиях, очевидна

целесообразность поддержания продукции данного медиатора в определенном диапазоне во избежание негативных последствий. Облучение культуры клеток, находящихся в условиях митогенной стимуляции, сопровождается сужением диапазона продукции указанного фактора, и достижением некоторого «оптимума» продукции, располагающегося в середине вариационного ряда продукции необлученных клеток, данное влияние излучения, очевидно, является следствием нормализации клеточной реактивности.

Таким образом, СВЧ излучение нетепловой мощности характеризуется выраженным биологическим эффектом на клетки иммунной системы, проявляющимся в изменении клеточной реактивности в сторону нормализации выработки про- и противовоспалительных факторов.

Касаясь возможного механизма биологического действия, очевидно, под влиянием СВЧ излучения имеет место пространственно-временное упорядочивание (структуризация) молекул воды, преимущественно связанных с биомолекулами, в частности с внутриклеточными факторами трансдукции и транскрипции (киназы, ядерные факторы транскрипции) [2, 7].

Результаты проведенного исследования, свидетельствуют о наличии высокого физиотерапевтического потенциала у СВЧ излучения нетепловой мощности, что позволяет говорить о перспективности дальнейших исследований с целью создания новых безмедикаментозных технологий иммунореабилитации.

Выводы:

1. Установлена способность однократного 20-ти минутного СВЧ воздействия повышать спонтанную продукцию ИЛ-4 на 24,4% ($p=0,003$), ИЛ-13 на 16,7% ($0,011$), ИЛ-17 на 20,5% (21,2%), а так же повышать соотношение ИЛ-4/ИНФ с 1,1 до 1,3.
2. Предварительное СВЧ облучение культуры клеток, подвергаемых митогенной стимуляции сопровождается повышением продукции ИЛ-4 на 7,8% ($p=0,074$), ИНФ γ на 16,5% ($p=0,052$), ИЛ-13 на 21,4% ($p=0,03$). Установлена способность СВЧ облучения снижать максимальную продукцию ИЛ-1 на 20,8%, а так же оптимизировать стимулированную продукцию ИЛ-17.
3. Результаты исследования свидетельствуют о потенциальной перспективности использования низкоинтенсивного СВЧ воздействия при иммунореабилитации больных с ВП.

Литература

1. Бецкий, О.В. Миллиметровые волны и живые системы /О.В.Бецкий, В.В.Кислов, Н.Н.Лебедева. – М: САЙНС-ПРЕСС, 2004.- 272 с.
2. Кетлинский, С.А. Цитокины /С.А.Кетлинский, А.С.Симбирцев.- СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008.-552 с.
3. Петросян, В.И. Резонансное излучение воды в радиодиапазоне /В.И.Петросян //Письма в ЖТФ.- 2005.- Т.31, Вып. 23.- С.29-33.
4. Ушаков, И.Б. Реактивность и резистентность организма млекопитающих /И.Б.Ушаков, А.С.Штемберг, А.В.Шафиркин. -М.: Наука, 2007.-493 с.
5. Чучалин, А.Г. Пневмония /А.Г.Чучалин, А.И.Синопальников, Н.Е.Чернеховская.- М.: Экономика и информатика.- 2002.- 280 с.
6. И-13 stimulates vascular endothelial cell growth factor and protects against hyperoxic acute lung injury / J.Corne, G.Chupp, CG.Lee et all. //J Clin Invest 2000;106:783–791.
7. Functions and regulation of nf-kappab rela during pneumococcal pneumonia /LJ.Quinton, MR.Jones, BT.Simms et all. //J Immunol 2007;178:1896–1903.

THE EFFECT OF LOW INTENSITY SUPER HIGH FREQUENCY FIELD ON THE MARKEDNESS OF INFLAMMATION IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA *IN VITRO*

Terekhov I.V.¹, Solodukhin K.A.¹, Nikiforov V.S.²

¹Saratov military-medical institute, department of therapy, 410017, Saratov, Ilyinskaya pl., 17;

²S.M.Kirov's Military medical academy, naval and hospital department, 198013, Saint Petersburg, Zagorodny, 47.

The summary

In study influence low-intensity the microwave radiation on spontaneous and stimulated production cytokines by cells of whole blood at patients in an acute phase and recover of community-acquired pneumonias is discussed.

Keywords: pneumonia, cytokines profile, microwave resonant non-thermal radiation, rehabilitation.

Концентрация цитокинов (пг/мл) у обследованных больных

Цитокины	Группа	Спонтанная продукция			Стимулированная продукция		
		Ме	25%	75%	Ме	25%	75%
ИЛ-1 β	1	12,5	7,5	13,5	1623,0	707,0	2321,0
	2	8,5	6,5	10,9	2573,0	2278,0	4123,0
	3	11,0	9,7	12,9	2647,0	2343,0	3265,0
ИЛ-4	1	7,3	3,5	8,0	66,0	80,0	91,0
	2	15,6	12,9	16,3	51,0	36,0	54,5
	3	19,4	18,5	20,0	55,5	62,0	65,5
ИНФ γ	1	6,9	2,6	7,5	1270,5	1180,3	1450,5
	2	15,5	13,4	18,1	1072,5	1030,5	1319,5
	3	14,6	13,6	16,1	1249,0	1202,0	1478,0
ИЛ-13	1	12,9	13,5	14,2	1280,0	1290,5	1340,1
	2	10,8	8,7	12,2	975,0	1027,0	1069,0
	3	12,6	12,1	13,8	1186,5	1266,5	1323,5
ИЛ-17	1	3,0	2,5	5,0	50,5	35,5	70,5
	2	4,4	3,8	5,2	61,2	50,1	73,4
	3	5,3	4,8	5,3	61,3	58,5	70,0