

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ОППОЗИЦИОННЫЕ ЦИТОКИНЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ЛЕГКИХ

М.И. Китаев, Б.Т. Саманчина, Э.С. Майназарова, А.Д. Алымкулова, М.Д. Алымбаева

Приведены результаты изучения содержания и соотношения в сыворотке крови провоспалительных и противовоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН- γ у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в период обострения.

Ключевые слова: цитокины; хроническое обструктивное заболевание легких.

В последние годы повсеместно отмечается тенденция к увеличению хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2000 г., эти заболевания по летальности занимают четвертое место в мире. ХОЗЛ, в соответствии с определением, принятом в 2003 г. Европейским респираторным обществом (ERS), рассматривается как хроническое прогрессирующее неаллергическое воспалительное заболевание бронхов с частично обратимым ограничением скорости воздушного потока за счет ремодуляции и сужения дыхательных путей, ведущее к нарушению вентиляции и газообмена.

Существенное значение при этом придается формированию иммунологической недостаточности [1], с которой связано снижение устойчивости организма к инфекции и формирование вялотекущих кризов обострения заболевания [2].

В развитии иммунной недостаточности принимает участие большая группа биологически активных гликопротеидов – медиаторов с низкой молекулярной массой, получивших название цитокины [3]. Это система регуляторов со своими рецепторами и путями сетевой внутриклеточной организации [4, 5]. Цитокины синтезируются всеми клетками организма преимущественно локально и действуют по эстафетному принципу в виде цитокинового каскада [6].

С помощью цитокинов осуществляется межклеточное взаимодействие иммунной системы и регуляция иммунного ответа [7].

В норме при первичном иммунном ответе цитокины не поступают в кровоток. Появление их в общей циркуляции свидетельствует о нарушении локального функционирования цитокиновой системы, что обычно наблюдается при интенсивных воспалительных процессах [8].

Часть из них обладает способностью стимулировать воспалительные процессы (ИЛ-1, ИЛ-6), другие (ИЛ-4, ИФН- γ), подавляют оппозиторные цитокины [9, 10].

ИЛ-1: продуцируется в основном макрофагами после антигенной стимуляции. Главный индуктор острофазового ответа на воспаление. Используется в клинике для оценки остроты воспалительного процесса.

ИЛ-6: белок острой фазы воспаления. Продуцируется активированными лимфоцитами и макрофагами. Его концентрация в сыворотке крови возрастает при любых воспалительных процессах. На ранних стадиях воспаления он более чувствителен, чем С-реактивный белок. Мощный провоспалительный цитокин.

ИЛ-4: Синтезируется Т-хелперами второго типа, является активатором гуморального иммунитета. Оказывает противовоспалительное действие.

ИФН- γ (интерферон γ): Синтезируется Т-хелперами первого типа и макрофагами. Усиливает противовирусную защиту. Повышает пролиферацию Т-киллерных лимфоцитов и снижает активность Т-хелперов второго класса. Оказывает противовоспалительное действие.

Цель исследования: изучение в сыворотке крови больных ХОЗЛ в период обострения содержания и соотношения провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6) и оппозиторных-противовоспалительных (ИЛ-4, ИФН- γ) цитокинов.

Материал и методы. Обследовано 36 стационарных больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в стадии обострения, преимущественно в возрасте 25–50 лет, мужчин – 70 %. Контрольная группа включала 23 практически здоровых донора сходного возраста и пола.

Содержание цитокинов ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН- γ в крови определяли с помощью фотометра “Multiskan” иммуноферментным методом (ИФА). Использовали тест-систему ЗАО “Вектор-Бест” (г. Новосибирск). Исследования про-

водились с помощью фильтра 450 нм. Полученные величины выражались в пг/мл.

Результаты. Данные о содержании про- и противовоспалительных цитокинов в крови больных ХОЗЛ представлены в табл. 1.

Содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 в сыворотке крови больных ХОЗЛ 1–2 стадии существенно превышало их уровни у практически здоровых лиц ($p < 0,05$). В цифровом выражении ИЛ-1 при ХОЗЛ 1–2 стадии был выше контрольных значений в 4,6 раза, а при ХОЗЛ 3–4 стадии тяжести – в 3,2 раза.

Содержание в сыворотке крови ИЛ-6 было выше контрольных значений при ХОЗЛ 1–2 стадии в 2,3 раза, а при ХОЗЛ 3–4 степени тяжести – в 1,7 раза.

Высокие концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 сохранялись и у больных ХОЗЛ 3–4 степени тяжести (см. табл. 1).

Все это свидетельствует о том, что у больных ХОЗЛ на ранних стадиях заболевания в крови выявляются высокие концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6, которые, как известно, играют ключевую роль в развитии острофазового ответа на воспаление.

Так называемые оппозиторные пулы цитокинов (ИЛ-4, ИФН- γ) сегодня рассматриваются как маркеры Т-хелперзависимых иммунных ответов лимфоцитов [10]. Уровень противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 в сыворотке крови больных ХОЗЛ в начальной стадии заболевания был относительно высоким (2,98 при норме 1,44), но при увеличении тяжести клинического течения имел тенденцию к снижению. Низкая сопротивляемость к инфекции связана с активностью Т-хелперов 2-го типа, секретирующих ИЛ-4.

Значительное нарастание уровня ИФН- γ связано с хронизацией процесса на фоне персистирующей инфекции, при которой происходит усиление выработки интерферона- γ Т-хелперами первого типа.

Таблица 1

Сравнительная характеристика содержания цитокинов в сыворотке крови больных ХОЗЛ

Группа	n, чел.	ИЛ-1	ИЛ-4	ИЛ-6	ИФН- γ
ХОЗЛ 1–2 стадии	16	1038±31,80x	2,98±0,18x	7,50±0,36x	2,09±0,13x
ХОЗЛ 3–4 стадии	20	720±37,20xy	1,39±0,13y	5,56±0,99x	2,50±0,16x
Контрольная группа	23	223±12,70	1,44±0,64	3,20±0,27	0,51±0,18

Примечание: x – результат отличается от данных контрольной группы ($p < 0,05$).

y – результат отличается от данных ХОЗЛ 1–2 стадии ($p < 0,05$).

Соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ХОЗЛ

Группа	n, чел.	Цитокиновый баланс	Цитокиновый коэффициент	
			К 1	К 2
ХОЗЛ 1–2 стадии	16	206,2	1,78	1,1
ХОЗЛ 3–4 стадии	20	186,5	1,60	
Контрольная группа	23	116,0	1,00	

Примечание: 1. Цитокиновый баланс – отношение (ИЛ-1+ИЛ-6):(ИЛ-4+ИФН- γ).

2. Коэффициент К 1 – соотношение цитокинового баланса больных и здоровых.

3. Коэффициент К 2 – отношение цитокинового баланса ХОЗЛ 1–2 стадии и ХОЗЛ 3–4 стадии.

Все это свидетельствует о том, что при ХОЗЛ на фоне вялотекущего воспаления происходит дисфункция Т-хелперных механизмов регуляции иммунного ответа.

Продолжая эти исследования, мы изучали соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при ХОЗЛ – так называемый цитокиновый баланс (ИЛ-1+ИЛ-6):(ИЛ-4+ИФН- γ).

Данные этих исследований представлены в табл. 2.

Цитокиновый баланс крови при ХОЗЛ 1–2 стадии в цифровом выражении несколько превышал соответствующие данные при ХОЗЛ 3–4 стадии, но соотношение между этими показателями составляло 1,1, что свидетельствует об их нахождении примерно на одном уровне.

Величина цитокинового баланса крови при ХОЗЛ 1–2 стадии превышала в 1,78 раз аналогичный показатель у здоровых лиц (контрольная группа). При ХОЗЛ 3–4 стадии цитокиновый баланс был в 1,6 раза выше, чем у здоровых ($p < 0,05$) (табл. 2).

Все это свидетельствует о смещении баланса цитокинов крови при ХОЗЛ в провоспалительном направлении.

Аналогичное смещение цитокинов при ХОЗЛ наблюдали [11] при другом наборе про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО- α +ИЛ-6+ИЛ-8):(ИЛ-4). Цитокиновый коэффициент у этих больных превышал в 1,43 раза ($p < 0,05$) аналогичные показатели у лиц контрольной группы.

Все это свидетельствует о значимой роли цитокиноопосредованных механизмов в развитии ХОЗЛ на фоне вялотекущего обострения.

Выводы

1. При ХОЗЛ в фазе обострения выявляются в крови высокие концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6.

2. Содержание в крови оппозиционных цитокинов ИЛ-4 и ИФН- γ , обладающих противовоспалительными свойствами, при ранних стадиях ХОЗЛ в период обострения повышено.

3. Цитокиновый баланс при ХОЗЛ в фазе обострения смещен в провоспалительное направление.

Литература

1. Davletova Ch., Kitaev M. Changes of peripheral blood lymphocyte and leukocyte functions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Pneumologie*. 2010. № 10. P. 64–66.
2. Латышева Т.В., Шубина О.В. Хронические обструктивные болезни легких и хроническая пневмония: терминологические и клинические аспекты // *Русский медицинский журнал*. 2005. Т. 13, № 1. С. 1438–1440.
3. The Cytokine Handbook // Ed. by A.Thomson. London. Akad. Press. 1992.
4. Balkvill F. Cytokine Cell Biology // Oxford University Press. Oxford. England. 2001. P. 272.
5. Barnes P.Y., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // *Eur. Respir. S.* 2003. V. 22. P. 672–688.
6. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета // *Иммунология*. 1996. № 3. С. 30–44.
7. Китаев М.И., Собуров К.А. Региональные нормы показателей иммунитета и иммуногенетические маркеры у горного населения Кыргызстана. Бишкек, 2009. С. 148.
8. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. М.: Гэотар-Медиа, 2007. С. 301.
9. Система цитокинов: теоретические и клинические аспекты / Под ред. В.А. Козлова, С.В. Сенникова. Новосибирск: Наука, 2004.

10. Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Красников В.Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Тихоокеанский медицинский журнал. 2008. № 3. С. 24–29.

11. Блюм Н.Э., Антонов А.Р., Асадуллина Р.Р., Сафронов И.Д. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14. № 22. С. 1620–1622.