

Костюк И. Ф., Бязрова В. В., Маслова Е. П., Миткеева Т. Н.

**Особенности цитокинового профиля
в зависимости от характера течения профессионального бронхита**

Харьковский национальный медицинский университет

Профессиональный бронхит (ПБ) является наиболее частой нозологической формой в структуре пылевой патологии, составляя около 26,6 % от ежегодно регистрируемых профессиональных заболеваний [1].

В настоящее время установлен иммуновоспалительный механизм развития хронической бронхолегочной патологии, в котором большое внимание уделяется цитокинам как регуляторам межклеточных взаимодействий и маркерам иммуновоспалительных нарушений [2, 3]. Наряду с изменениями в иммунном статусе определяется дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов [4]. В этой связи для оценки особенностей иммуновоспалительного процесса при ПБ имеет большое значение не только изучение клеточного и гуморального звеньев иммунитета, но и определение параметров цитокинового профиля.

Цель работы – оценка особенностей цитокинового профиля сыворотки крови пациентов с профессиональным бронхитом при различном характере течения заболевания.

Материалы и методы. В условиях стационара НИИ гигиены труда и профзаболеваний ХНМУ было обследовано 102 мужчин, больных ПБ (79 человек) и хроническим обструктивным заболеванием легких (23 пациентов) – рабочих пылевых профессий машиностроительных предприятий г. Харькова. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц. Возраст обследованных лиц колебался от 35 до 60 лет (в среднем $52,3 \pm 4,71$ лет).

Наряду с общеклиническими методами обследования изучали содержание провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли- α (ФНО α), интерферона- γ (ИФН γ) и противовоспалительного интерлейкина-4

(ИЛ-4) в крови твердофазным иммуноферментным методом с применением наборов реагентов ProCon TNF α , IFN γ , IL-4 (Санкт-Петербург, Россия) на иммуноферментном анализаторе АИФ-Ц-01С. Анализ результатов исследования проведен методами параметрической и непараметрической статистики на программном обеспечении Excel 2003, Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у обследованных больных повышались средние уровни ФНО α ($64,1 \pm 6,67$ пг/мл против $43,7 \pm 4,24$ пг/мл в контроле, $p < 0,05$) и ИЛ-4 ($43,2 \pm 3,91$ пг/мл против $37,3 \pm 3,21$ пг/мл, $p < 0,1$), в то время как отличий в уровне ИФН γ в сравнении с контролем не установлено. Выявленные нами изменения цитокинов подтверждают положение о роли хронического иммунного воспаления в патогенезе ПБ [3].

Известно, что течение и прогноз ПБ во многом зависит от частоты и выраженности обострений, а также длительности заболевания. С увеличением числа обострений ПБ прогрессирует патологический процесс в бронхолегочной системе, происходят существенные сдвиги в иммунной системе [4].

В связи с этим, нами проведена оценка маркеров иммунного воспаления в группах больных с различной частотой обострения (табл. 1).

Установлено, что по мере увеличения частоты обострений ПБ повышалась концентрация ФНО α и ИЛ-4, в то время как уровень ИФН γ снижался. Выраженность установленного дисбаланса цитокинов в группах с различной частотой обострения отличалась. Так, в группе больных с редкими обострениями ПБ (1 раз в году и реже) концентрации цитокинов приближались к контрольным значениям. У пациентов с частотой обострения 2-3 раза в году определялось повышение ФНО α , ИЛ-4 и снижение ИФН γ .

При частоте обострения 4-5 раз в году определены более четкие изменения всех изучаемых цитокинов: ФНО α – $58,3 \pm 5,85$ пг/мл против $43,7 \pm 4,24$ пг/мл; ИФН γ – $18,7 \pm 2,05$ пг/мл против $25,8 \pm 2,34$ пг/мл; ИЛ-4 –

48,2±4,60 пг/мл против 37,3±3,21 пг/мл, ($p<0,05$). Это свидетельствует о том, что при частых обострениях заболевания иммуновоспалительный процесс более выражен.

Таблица 1

Концентрация цитокинов в сыворотке крови ($M\pm m$) у обследованных лиц с различной частотой обострения профессионального бронхита

Показатели	Контроль, n=15	Количество обострений		
		1 раз в году и реже, n=41	2-3 раза в году, n=48	4-5 раз в году, n=13
ФНО α , пг/мл	43,7±4,24	45,2±4,53	55,7±5,58	58,3±5,85*
ИФН γ , пг/мл	25,8±2,34	25,4±2,55	24,1±2,42	18,7±2,05*
ИЛ-4, пг/мл	37,3±3,21	37,8±3,79	39,2±3,94	48,2±4,60*

Примечание. * - различия в сравнении с контролем достоверны ($p<0,05$)

Изучение уровня цитокинов при различной длительности заболевания показало, что по мере увеличения длительности заболевания происходили следующие изменения (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация цитокинов в сыворотке крови у обследованных лиц с различной длительностью заболеваний ($M\pm m$)

Показатели	Контроль, n=15	Длительность заболевания, лет				
		ПБ		ХОЗЛ		
		1-5, n=31	6-10, n=48	11-15, n=12	16-20, n=7	более 20, n=4
ФНО α , пг/мл	43,7±4,24	49,5±5,21	53,4±5,35	65,6±6,54*	67,7±6,76*	69,8±6,98*
ИФН γ , пг/мл	25,8±2,34	25,4±2,41	21,2±2,15	20,7±2,10	20,3±2,08	19,5±2,12*
ИЛ-4, пг/мл	37,3±3,21	37,5±3,82	37,8±4,08	49,5±4,96*	49,6±4,98*	49,8±4,98*

Примечание. * - различия в сравнении с контролем достоверны ($p<0,05$)

При длительности ПБ 1-5 лет повышалась средняя концентрация ФНО α , в то время как уровни ИЛ-4 и ИФН γ существенно не менялись. В группе с длительностью заболевания 6-10 лет, наряду с повышением содержания ФНО α , снижался уровень ИФН γ при практически неизменных

величинах ИЛ-4.

При длительности заболевания 11-15 лет установлено статистически значимое, в сравнении с контрольной группой, повышение содержания ФНО α ($65,6 \pm 6,54$ пг/мл против $43,7 \pm 4,24$ пг/мл) и ИЛ-4 ($49,5 \pm 4,96$ пг/мл против $37,3 \pm 3,21$ пг/мл), в то время как уровень ИФН γ продолжал снижаться.

Установленные изменения были более существенными в группах больных с длительностью заболевания более 20 лет. Так, содержание ФНО α увеличивалось до $69,8 \pm 6,98$ пг/мл, ИЛ-4 – до $49,8 \pm 4,98$ пг/мл, а ИФН γ , наоборот, снижался до $19,5 \pm 2,12$ пг/мл ($p < 0,05$).

Резюмируя приведенные сведения о состоянии цитокинового звена иммунитета у больных ПБ, следует отметить разнонаправленный характер изменения содержания цитокинов. Причем, если уровни ФНО α и ИЛ-4 повышались, то содержание ИФН γ снижалось. Данные сдвиги были более существенными при увеличении длительности заболевания и частоты обострения. Установленные нарушения цитокинового гомеостаза подтверждают существующее положение о роли системы цитокинов в патогенезе ПБ, хронизации процесса и его прогрессировании [5]. Повышение уровней ФНО α и ИЛ-4 связано с воспалительным характером патологического процесса. При этом дефицит ИФН γ обуславливает нарушение функциональной активности фагоцитов, что приводит к незавершенности иммунного ответа, на которое указывают и другие авторы изучавшие иммунный статус у больных хронической бронхолегочной патологией, в том числе пылевого генеза [6, 7].

Выводы. 1. При профессиональном бронхите характер и выраженность дисбаланса в цитокиновом профиле имеют свои особенности.

2. По мере увеличения длительности течения профессионального бронхита, начиная с 11 лет установлено прогрессирующее повышение содержания цитокинов ФНО α и ИЛ-4 на фоне снижения уровня ИФН γ . Указанные изменения особенно выражены у пациентов с обострениями профессионального бронхита более 4 раз в году.

3. Установлений дисбаланс цитокинового профіля отражает нарушения регуляції імунної захисти, що має суттєве значення для оцінки характеру течення захворювання.

Перспективою дальніших досліджень являється оцінка впливу дисбаланса цитокинового профіля на вентиляційні та гемодинамічні показателі.

Література

1. Кундієв Ю. І. Порівняльна характеристика стану професійної захворюваності в Україні і світі / Ю. І. Кундієв, А. М. Нагорна, Л. О. Добровольський // Український журнал з проблем медицини праці. — 2009. — № 2. — С. 3–11.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – К. : Полиграф Плюс, 2010. – 604 с.
3. Кишкун А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике / А.А. Кишкун. – М. : МИА. – 2006. – 536 с.
4. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease: (Updated 2010) [Електронний ресурс] – Режим доступу: [http:// www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
5. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P.J. Barnes, S.D. Shapiro, R.A. Pauwels // Eur. Respir. J., 2003. – Vol.22. – P. 672–688.
6. Перцева Т.О. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів / Т.О. Перцева, Л.І. Конопкіна //Український пульмонологічний журнал. – 2007. – №1. – С. 22-26.
7. Куляс В.М. Биомаркеры риска развития хронического пылевого бронхита и дополнительные меры его профилактики / В.М. Куляс // Украинський журнал з проблем медицини праці. – 2005. – №1. – С. 16-21.

Сведения об авторах

- Костюк Инна Федоровна, профессор кафедры внутренних и профессиональных болезней Харьковского национального медицинского университета, д.мед.н., профессор, Харьков-61022, ул. Тринклера, 6, тел. (057) 705 07 68

- Бязрова Виктория Валентиновна, доцент кафедры внутренних и профессиональных болезней Харьковского национального медицинского университета, к.мед.н., доцент, Харьков-61022, ул. Тринклера, 6, тел. (057) 705 07 68

- Маслова Евгения Павловна, ассистент кафедры внутренних и профессиональных болезней Харьковского национального медицинского университета, к.мед.н., Харьков-61022, ул. Тринклера, 6, тел. (057) 705 07 68

- Миткеева Татьяна Николаевна, заведующий терапевтическим отделением клиники НИИ гигиены труда и профзаболеваний Харьковского национального медицинского университета, Харьков-61022, ул. Тринклера, 6, тел. (057) 705 07 68

Изложенный материал является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры внутренних и профессиональных болезней Харьковского национального медицинского университета на тему: «Диагностические и терапевтические аспекты гемодинамических нарушений при хроническом обструктивном заболевании легких профессионального генеза» (государственный регистрационный номер 0110U001813).