

ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ЛЕГЕНЕВИМ СЕРЦЕМ НА ФОНІ ПРОФЕСІЙНОЇ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Калмиков О. О.

Вступ. Незважаючи на існування робіт, присвячених вивченню імунологічних аспектів патогенезу професійних хвороб легенів, механізмів їх прогресивного перебігу, ця проблема далека від свого розв'язання. Залишаються недостатньо дослідженими особливості перебігу хронічних професійних респіраторних хвороб на ранніх стадіях захворювань [1, 2]. Не вивчено імунозапальні критерії хронічного легеневого серця при захворюваннях, обумовлених дією пилового та хімічних компонентів промислового аерозолю, не розроблено біологічні маркери як критерії індивідуального прогнозу стану пацієнта при даній патології. Обмеженість відомостей про епідеміологію, фактори ризику, клініко-імунологічні, функціональні особливості професійної патології пилової та токсико-хімічної етіології, відсутність науково обґрунтованих програм діагностики і профілактики та оздоровлення осіб, що мають ризик розвитку хронічного легеневого серця, не дозволяють знизити соціально-економічну шкоду від цієї патології.

Викладений матеріал є фрагментом дисертаційного дослідження автора в рамках науково-дослідницької роботи кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету на тему: «Діагностичні та терапевтичні аспекти гемодинамічних порушень при хронічному обструктивному захворюванні легень професійного генезу» (державний реєстраційний номер 0110U001813).

Мета роботи — оцінити цитокіновий статус у пацієнтів з хронічним легеневим серцем на фоні професійної патології органів дихання.

Матеріал і методи. В умовах стаціонару клініки НДІ гігієни праці та профзахворювань ХНМУ було обстежено 121 чоловіка з пиловою патологією легенів. Першу групу склали 77 (63,6 %) пацієнтів з пиловим бронхітом (ПБ) першої (20 хворих), другої (43 хворих) та третьої (14 хворих) стадій, другу групу - 22 (18,2 %) хворих на силікоз першої стадії, третю групу - 22 (18,2 %) хворих на

пневмоконіоз електрозварників (ПК). Діагнози встановлювалися у відповідності до чинних галузевих стандартів. Контрольну групу представлено 25 здоровими добровольцями, робота яких не пов'язана із впливом пилового фактора. Вік обстежених осіб коливався від 43 до 72 років, складаючи в середньому $54,6 \pm 1,7$ років. У всіх нозологічних групах більшість склали хворі віком від 50 до 65 років – 91 хворий (75,3 %) проти 30 хворих (24,7 %) у віці від 40 до 49 років (24,8 %).

Усі обстежені особи були робітниками машинобудівних підприємств Харкова: землеробами, формувальниками, плавильниками, термістами, заливальниками, вагранниками, сталеварами, вибивальниками, обрубниками, чистильниками литва, стриженцями, котельниками, шліфувальниками, електрозварниками. В процесі своєї професійної діяльності вони зазнавали дії цілого комплексу шкідливих факторів промислового середовища та умов трудового процесу.

Рівень цитокінів фактора некрозу пухлин- α (ФНПа), інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) у сироватці крові встановлювали імуноферментним методом із застосуванням реактивів ПроКон (Росія). Кардіогемодинаміку оцінювали методами двовимірної та доплер-ехокардіографії. Статистичний аналіз проведено параметричними методами з критичним рівнем значимості (p) 0,05.

Результати і обговорення. Вивчення рівнів прозапальних цитокінів - ФНПа, ІЛ-1 β і протизапального – ІЛ-4 у хворих на пилову патологію легенів дозволило встановити по всій групі хворих підвищення середніх рівнів ФНПа ($64,1 \pm 6,67$ пг/мл проти $43,7 \pm 4,24$ пг/мл в контролі) й ІЛ-1 β ($63,2 \pm 3,91$ пг/мл проти $37,3 \pm 3,21$ пг/мл). Виявлені зміни цитокінів у обстежених хворих підтверджують положення про наявність хронічного імунного запалення у хворих на пилову патологію легенів [3]. На стан цитокінової ланки імунітету можуть впливати такі фактори, як тривалість захворювання, частота загострення, характер пилу та ін.

Зміни рівня цитокінів, виявлені по всій групі хворих, більш чітко проявлялися по мірі збільшення тривалості захворювання. При тривалості 1–5 років підвищувалася середня концентрація ФНПа, в той час як рівні ІЛ-4 та ІЛ-1 β суттєво не змінювалися. В групі з тривалістю захворювання 6–10 років, поряд з

підвищенням вмісту ФНПа, знижувався рівень ІЛ-4 при практично незмінних величинах ІЛ-1 β . При тривалості захворювання 11–15 років встановлено статистично значиме, порівняно з контрольною групою, підвищення вмісту ФНПа ($65,6 \pm 6,54$ проти $43,7 \pm 4,24$ пг/мл) та ІЛ-1 β ($69,5 \pm 4,96$ проти $37,3 \pm 3,21$ пг/мл), в той час як рівень ІЛ-4 продовжував знижуватися. Описані зміни були найбільш значимими у групах хворих з тривалістю захворювання більше 20 років. Так, вміст ФНПа збільшувався до $69,8 \pm 6,98$ пг/мл, ІЛ-1 β — до $69,8 \pm 4,98$ пг/мл, а ІЛ-4, навпаки, знижувався до $19,5 \pm 2,12$ пг/мл ($p < 0,05$).

Відомо, що зі збільшенням числа загострень ПБ прогресує патологічний процес і відбуваються істотні зрушення в імунній системі [4]. У зв'язку з цим являло інтерес вивчити рівні цитокінів як маркерів імунного запалення в групах хворих з різною частотою загострення ПБ. Встановлено, що по мірі збільшення частоти загострень ПБ підвищувалася концентрація ФНПа та ІЛ-1 β , в той час як рівень ІЛ-4 знижувався. Вираженість встановленого дисбалансу цитокінів у групах з різною частотою загострення відрізнялася. Так, в групі хворих з рідкими загостреннями ПБ (1 раз на рік і рідше) концентрації цитокінів наближувалися до контрольних значень. У пацієнтів з частішими загостреннями (2–3 рази на рік) визначали підвищення ФНПа, ІЛ-1 β і зниження ІЛ-4. У хворих із загостренням 4–5 разів на рік встановлено чіткіші, значиміші, відносно контролю, зміни цитокінів: ФНПа — $58,3 \pm 5,85$ проти $43,7 \pm 4,24$ пг/мл; ІЛ-4 — $18,7 \pm 2,05$ проти $25,8 \pm 2,34$ пг/мл; ІЛ-1 β — $68,2 \pm 4,60$ проти $37,3 \pm 3,21$ пг/мл, ($p < 0,05$). Це свідчить про те, що при частих загострень захворювання імунозапальний процес більш виражений.

Резюмуючи наведені відомості про стан цитокінової ланки імунітету у хворих з пиловою патологією, слід відмітити різноспрямований характер зміни вмісту цитокінів. Причому, якщо рівні ФНПа та ІЛ-1 β підвищувалися, то вміст ІЛ-4 знижувалося. Дані зрушення були більш істотними при збільшенні тривалості захворювання, а для ПБ — і частоти загострення. Встановлені порушення цитокінового гомеостазу підтверджують існуюче положення про роль системи цитокінів у патогенезі пилових захворювань, хронізації запального процесу і його прогресуванні [5, 6, 7].

Для оцінки зв'язку вказаних зрушень в системі цитокінів з показниками гемодинаміки було проведено кореляційний аналіз отриманих даних. Структура кореляційних взаємозв'язків показників імунної системи в контрольній групі включала декілька середньої сили позитивних (ФНП α – ІЛ-1 β , $r=0,32$; ФНП α – V $_{\max}$, $r=0,41$; ФНП α – PEP, $r=0,29$; ІЛ-1 β – ДЛА, $r=0,28$, $p<0,05$) і негативні (ФНП α - ІЛ-4, $r=-0,47$ та ІЛ-1 β – ІЛ-4, $p<0,05$) зв'язки. Більшість виявлених зв'язків були слабкими і носили позитивний характер. Це свідчило про помірну активність цитокінової системи у здорових осіб з переважанням стимулюючих взаємних впливів, що погоджується з даними інших авторів [3, 8].

У пацієнтів з пиловою патологією було встановлено певні особливості взаємозв'язків показників цитокінового профілю та гемодинамічних параметрів. У всій групі хворих встановлено тісний зв'язок між трьома кореляційними парами: ФНП α – КДРПШ, $r=0,85$; ІЛ-1 β - КДРПШ, $r=0,87$; ФНП α – ДПП, $r=0,83$, $p<0,01$. Вказане посилення зв'язків цих показників може бути обумовленим роллю цитокінів у процесах ремоделювання міокарду правих відділів серця. Крім того, це може свідчити про напруженість регуляторного компоненту імунної системи [3]. В той же час виявлено посилення (підвищення асоціативності) зв'язків між цитокінами, що свідчило про напруженість цитокінової ланки, та між цитокінами й гемодинамічними показниками, що вказувало на спорідненість відповідних змін. При різній тривалості пилової патології структура кореляційних взаємозв'язків між показниками мала певні особливості. Зі збільшенням тривалості захворювання встановлено збільшення асоціативності цитокінів та гемодинамічних показників, а також зміни структури взаємозв'язків порівняно з контролем. Крім того, зі збільшенням частоти загострень ПБ зміни структури кореляційних взаємозв'язків показників також наростали.

Отже, кореляційний аналіз отриманих даних дозволив оцінити функціональні взаємозв'язки між показниками імунної системи, а також встановити істотну роль цитокінів, що вивчаються, в розвитку імунозапальних порушень у хворих на пилову патологію, при різній частоті загострень та тривалості захворювання.

Відомо, що стан системи цитокінів тісно пов'язаний з імунними зрушеннями та розвитком гіпоксії, порушенням функції ендотелію і процесами

фіброзу, формуванням гемодинамічних порушень з ремоделюванням серця і судин, порушеннями в системі гемостазу, тощо [9, 10, 11]. Тому вивчення цитокинового профілю при розвитку хронічного легеневого серця на фоні пилової патології має велике значення для вірної оцінки ролі імунного запалення в розвитку патологічного процесу у цих хворих.

Результати вивчення вмісту цитокінів в сироватці крові у обстежених хворих в залежності від наявності ХЛС показали таке. Спрямованість змін, виявлена для всіх обстежених пацієнтів, зберігалася і в обох клінічних групах. Підвищення рівня ФНПа та ІЛ-1 β на фоні зниження вмісту ІЛ-4 визначалося як в групі хворих з хронічним легеневим серцем, так і без ХЛС. При цьому, більш істотними зміни концентрації цитокінов, порівняно з групою контролю, були у хворих з ХЛС: ФНПа – $67,1 \pm 6,52$ проти $43,7 \pm 7,24$ пг/мл, ІЛ-4 – $19,7 \pm 1,83$ проти $25,8 \pm 2,34$ пг/мл; ІЛ-1 β – $66,7 \pm 4,67$ проти $37,3 \pm 3,21$ пг/мл ($p < 0,05$).

Отже, розвиток ХЛС на фоні пилової патології легенів сприяє більшій вираженості імунозапальних зрушень. Це можна пояснити наступним. При розвитку хронічного легеневого серця визначаються більш виражені вентиляційні порушення як за обструктивним, так і за рестриктивним типом з явищами гіпоксії і, як наслідок, цитокинової активації.

В умовах гіпертрофії та дилатації правих відділів серця, а особливо декомпенсації його діяльності до імунозапального процесу залучаються гемодинамічний шлях стимуляції цитокінів, наслідком чого є встановлені у обстежених хворих підвищення ФНПа [10, 12]. В свою чергу, підвищення концентрації ІЛ-1 у хворих з пиловою патологією та хронічним легеневим серцем може бути результатом відомого стимулюючого впливу ФНПа [8]. В механізмі зниження рівня ІЛ-4 у хворих з хронічним легеневим серцем не можна виключити роль гіпоксії, імунодепресії, а також антагоністичного впливу інтерферону- γ [13, 14]. Описані зміни можуть розглядатися як наслідок адаптаційної реакції на гіпоксичний, гемодинамічний стимули і свідчити про дизбаланс в імунній системі.

Кореляційний аналіз даних цитокинового профілю та гемодинамічних

параметрів серед пацієнтів з ХЛС те без ХЛС продемонстрував певні відмінності в структурі взаємозв'язків показників. В групі хворих з ХЛС встановлено підсилення кореляційних взаємозв'язків між ІЛ-4 та ІЛ-1 β ($r=-0,89$, $p<0,01$), ФНПа та ІЛ-1 β ($r=0,87$, $p<0,01$), ФНПа та ІЛ-4 ($r=-0,86$, $p<0,01$). Такий тісний функціональний зв'язок між показниками регуляторного компонента імунної системи свідчить про активність імунозапальних процесів. Підсилення ж зв'язку між ФНПа та товщиною міокарду передньої стінки правого шлуночку ($r=0,71$, $p<0,01$), а також розміром правих камер серця: кінцево-діастолічним розміром правого шлуночку ($r=0,76$, $p<0,01$) і діаметром правого передсердя ($r=0,73$, $p<0,01$) свідчить про роль цього цитокіну не тільки в гіпертрофії міокарду, але й у дилатаційному ремоделюванні серця, а отже – причетність цього цитокіну до декомпенсації ХЛС [3].

Встановлено також участь ІЛ-1 β , що є синергістом ФНПа, у процесах формування дилатації правого шлуночку ($r=0,69$, $p<0,01$), легеневої артерії ($r=0,43$, $p<0,05$), а також в ремоделюванні міокарду передньої стінки правого шлуночку ($r=0,50$, $p<0,05$), вихідного тракту правого шлуночку ($r=0,45$, $p<0,05$).

При цьому, негативні кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-4 в сироватці крові та розмірами порожнин правих камер серця (КДР ПШ - $r=0,37$, $p<0,05$; ДПП - $r=0,35$, $p<0,05$), можливо, є непрямым свідченням активності процесів ремоделювання тканин, адже в останньому важливу роль відіграє інтерферон- γ , який є антагоністом ІЛ-4. З іншого боку, зниження ІЛ-4 може відбивати зміни в імунній системі депресорного характеру, що є характерними для хворих на пилову патологію. Ці зміни характеризують розбалансування функціональних взаємозв'язків окремих ланок імунітету та імунозапальних реакцій у хворих на пилову патологію на фоні ХЛС. Серед хворих на пилову патологію без ХЛС зміни структури кореляційних взаємозв'язків були менш виразними.

Вираженість патологічного процесу при ПБ тісно взаємопов'язана з імунозапальними реакціями [4]. Вивчення концентрації цитокінів у обстежених хворих з різною тяжкістю ПБ показало підвищення рівнів ФНПа та ІЛ-1 β на фоні зниження вмісту ІЛ-4. Вказані зміни наростали по мірі прогресування ПБ і були

значимими, особливо серед хворих з ПБ II стадії. При ранній формі ПБ без ознак бронхіальної обструкції імунзапальні зміни проявлялися в підвищенні рівня ФНПа та ІЛ-1 β , в той час як вміст ІЛ-4 практично не змінювався. Встановлені у обстежених хворих зміни концентрації цитокінів по мірі прогресування ПБ можуть бути пов'язані з особливостями біологічної ролі кожного з них. Відомо, що ФНПа чинить, сумісно з ІЛ-1 β , виражену прозапальну дію. Надлишкове утворення ФНПа має місце в умовах гіпоксії та підвищеного пилового навантаження. Беручи участь у імунзапальних реакціях, ФНПа відіграє одну з основних ролей в формуванні необерненої бронхіальної обструкції [4].

Висновки. 1. Вже при ранніх формах пилової патології цитокінова система залучається у патологічний процес.

2. Імунзапальні зрушення нарастають при виникненні та підвищенні вираженості бронхіальної обструкції, розвитку ХЛС.

3. Вміст вичених цитокінів адекватно відображає тяжкість патологічного процесу при пиловій патології. Найбільш чутливим маркером імунзапальних порушень при всіх формах пилових захворювань у поєднанні з ХЛС можна вважати концентрацію ФНПа.

4. **Перспективою подальших досліджень** є вивчення клініко-генетичних маркерів імунзапальних механізмів ХЛС.

Література

1. Косарев В. В. Влияние диоксинов на иммунную систему / В. В. Косарев, А. В. Жестков, В. С. Лотков // Экология человека. — 2009. — № 2. — С. 30–32.

2. Махонько М. Н. Клинико-функциональные и иммунологические особенности развития хронической обструктивной болезни легких у рабочих производства синтетических моющих средств / М. Н. Махонько, Т. В. Шелехова, Г. В. Коршунов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 9. – С. 60.

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 2011) [Електронний ресурс] – Режим доступу: [http:// www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
5. Agusti A. Update in chronic obstructive pulmonary disease 2011 / A. Agusti, P. J. Barnes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — No. 11. — P. 1171–1176.
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 // *Український журнал з проблем медицини праці.* — 2005. — № 1. — С. 16–21.
8. Ярилин А. А. Гомеостатические процессы в иммунной системе. / А. А. Ярилин // *Иммунология.* — 2004. — № 5. — С. 312–320.
9. Ковалева О. Н. ФНО- α , апоптоз при патологии сердечно-сосудистой системы / О. Н. Ковалева, Т. В. Ащеулова. — Харьков, 2001. — 172 с.
10. Шаврин А. П. Исследование связи маркеров воспаления с уровнем артериального давления / А. П. Шаврин, Б. В. Головской // *Цитокины и воспаление.* — 2006. — № 4. — С. 10–12.
11. Broger J. Genetic association between COPD and polymorphisms in TNF, ADRB2 and EPHX1 / J. Broger, V. M. Steen, H. G. Eiken [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2006. — No. 27. — P. 682–688.
12. Палеев Н. Р. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца / Н. Р. Палеев, Ф. Н. Палеев // *Клиническая медицина.* — 2004. — № 5. — С. 4–7.
13. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling / B. Swynghedauw // *Physiol. Rev.* — 2009. — No. 79. — P. 215–262.
14. Pauletto P. Inflammation and hypertension: the search for a link / P. Pauletto, M. Rattazzi // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2006. — No. 21. — P. 850–853.

Резюме

Обстежено 121 чоловіка з професійним бронхітом, пневмоконіозами. Вже при ранніх формах пилової патології виявлено залучення цитокінової системи. Імунозапальні зрушення наростають при виникненні та підвищенні вираженості бронхіальної обструкції, розвитку хронічного легеневого серця (ХЛС). Найчутливішим маркером імунозапальних порушень при ХЛС на фоні пилових захворювань фактор некрозу пухлин α .

Ключові слова: професійний бронхіт, пневмоконіоз, хронічне легеневе серце, цитокіни.

Калмыков А. А.

Цитокиновый статус у пациентов с хроническим легочным сердцем на фоне профессиональной патологии органов дыхания

Обследован 121 мужчина с профессиональным бронхитом, пневмоконіозами. Уже при ранних формах пылевой патологии выявлено вовлечение цитокінової системи. Иммуновоспалительные сдвиги нарастают при возникновении и повышении выраженности бронхиальной обструкции, развитии хронического легочного сердца (ХЛС). Наиболее чувствительным маркером иммуновоспалительных нарушений при ХЛС на фоне пылевых заболеваний является фактор некроза опухолей α .

Ключевые слова: профессиональный бронхит, пневмоконіоз, хроническое легочное сердце, цитокины.

Kalmykov O. O.

Cytokine status in patients with chronic cor pulmonale on the background of occupational respiratory pathology

121 male patients with occupational bronchitis, pneumoconioses were examined. Already at early forms cytokine system was involved. Immune-inflammatory changes increase while bronchial obstruction and cor pulmonale (CP) develop and progress. The most sensible immune-inflammatory marker at CP derived from dust pathology is tumor necrosis factor α .

Key words: occupational bronchitis, pneumoconiosis, cor pulmonale, cytokines.

Сведения об авторе

- Калмыков Алексей Алексеевич, доцент кафедры внутренних и профессиональных болезней Харьковского национального медицинского университета, к.мед.н., Харьков-61002, ул. Тринклера, 6, тел. (057) 757 93 76, моб. 091 3037452, koleksiy@hnmu.org.ua