

УДК 616.233-002-057:612.017

А.А. Калмыков, И.Ф. Костюк, В.В. Бязрова, Н.П. Стеблина, В.Л. Прохоренко
Харьковский национальный медицинский университет

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПЫЛЕВОМ БРОНХИТЕ

Обследовано 102 мужчины (79 – с профессиональным бронхитом, 23 – с хроническим обструктивным заболеванием легких), рабочих машиностроения и 20 практически здоровых лиц. Изучено содержание фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерферона- γ (ИФН- γ), интерлейкина-4 (ИЛ-4) в сыворотке крови иммуноферментным методом. Установлено прогрессирующее повышение содержания ФНО- α и ИЛ-4, снижение уровня ИФН- γ по мере увеличения длительности течения заболевания, начиная с 11 лет. Изменения особенно выражены при обострении более 4 раз в год. Перспективой дальнейших исследований является оценка связи выявленных изменений с вентиляционными и гемодинамическими показателями.

Ключевые слова: профессиональный бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких, системное воспаление.

Профессиональный бронхит (ПБ) – наиболее частая нозологическая форма в структуре пылевой патологии, составляет около 26,6 % ежегодно регистрируемых профессиональных заболеваний [1].

В настоящее время установлен иммуновоспалительный механизм развития хронической бронхолегочной патологии, в котором большую роль играют цитокины как регуляторы межклеточных взаимодействий и маркеры иммуновоспалительных нарушений [2, 3]. Последние, внося изменения в иммунный статус, характеризуются дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов [4]. В этой связи для оценки особенностей иммуновоспалительного процесса при пылевой патологии большое значение имеет 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 мужчины, больных ПБ (79 человек) и хроническим обструктивным заболеванием легких (23 па-

циента), – 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 $52,3 \pm 4,71$ года).

Наряду с общеклиническими обследованиями 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 ($64,1 \pm 6,67$ против $43,7 \pm 4,24$ пг/мл в контроле, $p < 0,05$) и ИЛ-4 ($43,2 \pm 3,91$ против $37,3 \pm 3,21$ пг/мл, $p < 0,1$), в то время как различий в уровне ИФН- γ в сравнении с контролем не установлено. Выявленные нами изменения цитокинов подтвержда-

© А.А. Калмыков, И.Ф. Костюк, В.В. Бязрова и др., 2013

ют положение о роли хронического иммунного воспаления в патогенезе ПБ [3].

Известно, что течение и прогноз ПБ во многом зависят 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).

изучаемых цитокинов: ФНО- α – $58,3 \pm 5,85$ против $43,7 \pm 4,24$ пг/мл; ИФН- γ – $18,7 \pm 2,05$ против $25,8 \pm 2,34$ пг/мл; ИЛ-4 – $48,2 \pm 4,60$ против $37,3 \pm 3,21$ пг/мл, ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что при частых обострениях заболевания иммуновоспалительный процесс более выражен.

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

При длительности ПБ 1–5 лет повышалась средняя концентрация ФНО- α , в то время как

Таблица 1. Концентрация цитокинов в сыворотке крови ($M \pm m$) у обследованных лиц с различной частотой обострения профессионального бронхита

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

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

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 год и реже) концентрации цитокинов приближались к контрольным значениям. У пациентов с частотой обострения 2–3 раза в год определялось повышение ФНО- α , ИЛ-4 и снижение ИФН- γ .

При частоте обострения 4–5 раз в год определены более четкие изменения всех

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 показателями контрольной группы повышение содержания ФНО- α ($65,6 \pm 6,54$ против $43,7 \pm 4,24$ пг/мл) и ИЛ-4 ($49,5 \pm 4,96$ 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 длитель-

Таблица 2. Концентрация цитокинов в сыворотке крови у обследованных лиц с различной длительностью заболеваний ($M \pm m$)

Показатели, пг/мл	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	$43,7 \pm 4,24$	$49,5 \pm 5,21$	$53,4 \pm 5,35$	$65,6 \pm 6,54^*$	$67,7 \pm 6,76^*$	$69,8 \pm 6,98^*$
ИФН- γ	$25,8 \pm 2,34$	$25,4 \pm 2,41$	$21,2 \pm 2,15$	$20,7 \pm 2,10$	$20,3 \pm 2,08$	$19,5 \pm 2,12^*$
ИЛ-4	$37,3 \pm 3,21$	$37,5 \pm 3,82$	$37,8 \pm 4,08$	$49,5 \pm 4,96^*$	$49,6 \pm 4,98^*$	$49,8 \pm 4,98^*$

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

ностью 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 иммун-

ный 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 четырех раз в год.

3. Установленный дисбаланс цитокинового профиля отражает нарушения регуляции иммунной защиты, что имеет существенное значение для оценки характера течения заболевания.

Перспективой дальнейших исследований является оценка связи дисбаланса цитокинового профиля с вентиляционными и гемодинамическими показателями.

Список литературы

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. – 2012. – № 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 2013) [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <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. – V. 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. – 2012. – № 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. – 2010. – № 1. – С. 16–21.

О.О. Калмиков, І.Ф. Костюк, В.В. Бязрова, Н.П. Стебліна, В.Л. Прохоренко

ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ПИЛОВОМУ БРОНХІТІ

Обстежено 102 чоловіки (79 – з професійним бронхітом, 23 – з хронічним обструктивним захворюванням легенів), робітників машинобудування, і 20 практично здорових осіб. Вивчено вміст фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерферона- γ (ІФН- γ), інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) в сироватці крові

імуноферментним методом. Встановлено прогресуюче підвищення вмісту ФНП- α і ІЛ-4 на тлі зниження рівня ІФН- γ по мірі збільшення тривалості перебігу захворювання, починаючи з 11 років. Зміни особливо виражені при загостренні більше 4 разів на рік. Перспективою подальших досліджень є оцінка зв'язку виявлених змін з вентиляційними та гемодинамічними показниками.

Ключові слова: професійний бронхіт, хронічне обструктивне захворювання легенів, системне запалення.

O.O. Kalmykov, I.F. Kostyuk, V.V. Vyazrova, N.P. Steblina, V.L. Prokhorenko

PECULIARITIES OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN DUST BRONCHITIS

Study included 102 men (79 – with dust bronchitis, 23 – with chronic obstructive pulmonary disease), workers from machine-building industry, and 20 healthy subjects. Concentration of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ (IF- γ), interleukin-4 (IL-4) in blood serum was measured using immunoassay. Progressing increase of TNF- α and IL-4, decrease of IF- γ was detected while elongation of disease course starting from 11 years. Changes are most expressed if exacerbation occurs more than 4 times a year. The further perspective is evaluation of link between revealed changes and ventilatory, hemodynamic parameters.

Key words: occupational bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation.