

**ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО БРОНХИТА**

**Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)**

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).

**Вступление.** Профессиональный бронхит (ПБ) является наиболее частой нозологической формой в структуре пылевой патологии, составляя около 26,6 % от ежегодно регистрируемых профессиональных заболеваний [3].

В настоящее время установлен иммуновоспалительный механизм развития хронической бронхолегочной патологии, в котором большое внимание уделяется цитокинам как регуляторам межклеточных взаимодействий и маркерам иммуновоспалительных нарушений [1,1]. Наряду с изменениями в иммунном статусе определяется дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов [7]. 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.

**Объект и методы исследования.** 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±4,71 лет).

Наряду с общеклиническими методами обследования изучали содержание провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли-α (ФНОα, интерферона-γ (ИФНγ) и противовоспалительного интерлейкина-4 (ИЛ-4) в крови твердофазным иммуноферментным методом с применением наборов реагентов ProCon TNFα, IFNγ, 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 исследований и их обсуждение.** Установлено, что у обследованных больных повышались средние уровни ФНОα (64,1±6,67 пг/мл против 43,7±4,24 пг/мл в контроле, p<0,05) и ИЛ-4 (43,2±3,91 пг/мл против 37,3±3,21 пг/мл, p<0,1), в то время как отличий в уровне ИФНγ в сравнении с контролем не установлено. Выявленные нами изменения цитокинов подтверждают положение о роли хронического иммунного воспаления в патогенезе ПБ [2].

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 [7].

Таблица 1

**Концентрация цитокинов в сыворотке крови (M±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 |
| ФНОα, пг/мл | 43,7±4,24      | 45,2±4,53                 | 55,7±5,58             | 58,3±5,85*           |
| ИФНγ, 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).

Концентрация цитокинов в сыворотке крови у обследованных лиц с различной длительностью заболеваний (M±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 $\alpha$ , пг/мл | 43,7±4,2<br>4  | 49,5±5,2<br>1                 | 53,4±5,3<br>5 | 65,6±6,5<br>4* | 67,7±6,7<br>6* | 69,8±6,9<br>8* |
| ИФН $\gamma$ , пг/мл | 25,8±2,3<br>4  | 25,4±2,4<br>1                 | 21,2±2,1<br>5 | 20,7±2,1<br>0  | 20,3±2,0<br>8  | 19,5±2,1<br>2* |
| ИЛ-4, пг/мл          | 37,3±3,2<br>1  | 37,5±3,8<br>2                 | 37,8±4,0<br>8 | 49,5±4,9<br>6* | 49,6±4,9<br>8* | 49,8±4,9<br>8* |

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

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 $\alpha$  и ИЛ-4, в то время как уровень ИФН $\gamma$  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 $\alpha$ , ИЛ-4 и снижение ИФН $\gamma$ .

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

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 $\alpha$  в то время как уровни ИЛ-4 и ИФН $\gamma$  существенно не менялись. В группе с длительностью заболевания 6-10 лет, наряду с повышением содержания ФНО $\alpha$ , снижался уровень ИФН $\gamma$  при практически неизменных величинах ИЛ-4.

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

Установленные изменения были более существенными в группах больных с длительностью заболевания более 20 лет. Так, содержание ФНО $\alpha$  увеличивалось до 69,8±6,98 пг/мл, ИЛ-4 – до 49,8±4,98

пг/мл, а ИФН $\gamma$ , наоборот, снижался до 19,5±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 $\alpha$  и ИЛ-4 повышались, то содержание ИФН $\gamma$  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 [6]. Повышение уровней ФНО $\alpha$  и ИЛ-4 связано с воспалительным характером патологического процесса. При этом дефицит ИФН $\gamma$  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 [4,5].

#### 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 $\alpha$  и ИЛ-4 на фоне снижения уровня ИФН $\gamma$ . Указанные изменения особенно выражены у пациентов с обострениями профессионального бронхита более 4 раз в году.

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

**Перспективной дальнейших исследований** является оценка влияния дисбаланса цитокинового профиля на вентиляционные и гемодинамические показатели.

### Список литературы

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – К. : Полиграф Плюс, 2010. – 604 с.
2. Кишкун А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике / А.А. Кишкун. – М. : МИА. – 2006. – 536 с.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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).

УДК 616.233-002-057:612.017

#### **ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО БРОНХИТА**

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

**Резюме.** У 102 мужчин, больных профессиональным бронхитом (ПБ), изучен цитокиновый статус в зависимости от особенностей течения заболевания. По мере увеличения длительности течения ПБ, начиная с 11 лет установлено прогрессирующее повышение содержания цитокинов ФНО $\alpha$  и ИЛ-4 на фоне снижения уровня ИФН $\gamma$ , особенно при обострениях ПБ более 4 раз в году. Дисбаланс цитокинов отражает нарушения регуляции иммунной защиты, что имеет существенное значение для оценки характера течения заболевания.

**Ключевые слова:** бронхит, течение, воспаление, иммунитет, цитокины.

УДК 616.233-002-057:612.017

#### **ОСОБЛИВОСТІ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФІЛЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ХАРАКТЕРА ПЕРЕБІГУ ПРОФЕСІЙНОГО БРОНХІТУ**

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

**Резюме.** У 102 чоловіків, хворих на професійний бронхіт (ПБ), вивчено цитокиновий статус в залежності від особливостей перебігу захворювання. По мірі збільшення тривалості перебігу ПБ, починаючи з 11 років встановлено прогресуюче підвищення вмісту цитокинів ФНПа та ІЛ-4 на фоні зниження рівня ІФН $\gamma$ , особливо при загостреннях ПБ більше 4 разів на рік. Дизбаланс цитокинового профілю відбиває порушення регуляції імунного захисту, що має істотне значення для оцінки характеру перебігу захворювання.

**Ключові слова:** бронхіт, перебіг, запалення, імунітет, цитокіни.

UDC 616.233-002-057:612.017

#### **Cytokine Profile Relates Course Character Of Occupational Bronchitis**

**Kostyuk I. F., Vyazrova V. V., Maslova E. P., Mitkeeva T. N.**

**Summary.** In 102 males with occupational bronchitis (OB) the cytokine status in relation with disease course peculiarities was evaluated. As OB course duration increases, starting from 11 years progressive elevation of cytokines TNF $\alpha$  and IL-4 on the background of IFN $\gamma$  decrease was stated, especially on OB exacerbations more than 4 times a year. Cytokine profile dysbalance reflects immune defence dysregulation and has significance for evaluation of disease course.

**Key words:** bronchitis, course, inflammation, immunity, cytokines.

Стаття надійшла 5.04.2012 р.  
Рецензент – проф. Потяженко М.М.