

5. Булашова О.В., Абдрахманова А.И. Ранняя диагностика хронической сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. – 2003. - № 4 (42). – С. 24-27.
6. Messery F.H. Left ventricular hypertrophy as a coronary risk factor // Blood. – 1992. – Vol. 1. – P. 28-30.
7. Целуйко В.И., Ляшенко А.В., Каравайцева М.И. Активность ангиотензинпревращающего фермента у больных с метаболическим синдромом X // Серце і судини. – 2003. - № 4. – С. 65-71.
8. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C., Mahoney D.W. et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community // JAMA. – 2003. – Vol. 289, №2. – P.194-202.
9. Giordano M., Matsuda M., Sanders L. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca²⁺ channel antagonists and α -adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension // Diabetes. – 1995. – Vol. 44. – P. 665-671.
10. Bella J.N., Palmieri V., Kitzman D.W., Liu J.E. et al. Gender difference in diastolic function in hypertension // Amer. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 89, № 1. – P. 1052-1056.
11. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling // Physiological Reviews. – 1999. – Vol. 79, № 1. – P. 215-262.

Поступила в редакцию 4 октября 2006 г.

УДК 616.233-002-057+616.12-008.331]-092-097

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

И.Ф. Костюк, А.А. Калмыков

Харьковский государственный медицинский университет

В структуре профессиональных заболеваний пылевая патология органов дыхания занимает ведущее место. Хроническому обструктивному заболеванию легких (ХОЗЛ) нередко сопутствует артериальная гипертензия (АГ). Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов (Ц), наряду с изменениями в иммунном статусе, играет значительную роль в прогрессировании как легочной патологии, так и АГ. Цель работы - совершенствование диагностики сочетанной патологии – ХОЗЛ и АГ на основе оценки показателей клеточного, гуморального, а также цитокинового звеньев иммунной системы. Для решения поставленной задачи проводилось изучение активности ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, общей популяции Т- и В- лимфоцитов с помощью моноклональных антител иммунофлюоресцентным методом, иммуноглобулинов сыворотки крови - методом иммуноферментного анализа. Обследованы 83 рабочих литейных цехов предприятий машиностроения. Стаж работы обследованных был более 10 лет. Основная группа обследованных состояла из двух групп: 1-я группа - 32 пациента с ХОЗЛ I и II стадий, 2-я группа – 31 больной ХОЗЛ I и II стадий в сочетании с АГ. Контрольную группу составили 20 практически здоровых рабочих тех же предприятий. Все группы обследованных были сопоставимы по возрастнo-стажевой характеристике. Средний возраст обследованных составил 51,8 \pm 3,8 года.

Установлено, что у больных 1-й группы определялось повышение уровня в основном провоспалительных цитокинов. С прогрессированием заболевания этот дисбаланс усугублялся, достигая наибольших значений в фазе обострения и снижаясь в фазу ремиссии. Во 2-й группе больных ХОЗЛ в сочетании с АГ по сравнению с 1-й группой имело место более выраженное повышение концентрации не только провоспалительных, но и противовоспалительных иммунопептидов. Уровень ИЛ-4 находился в обратной зависимости от

выраженности ХОЗЛ, продолжительности течения сопутствующей АГ и стажа работы. Таким образом, при ХОЗЛ в сочетании с АГ активируется системная продукция провоспалительных цитокинов и развивается дисбаланс цитокинового профиля, усугубляющийся за счет относительного снижения продукции противовоспалительного цитокина. Перечисленные изменения были более выраженными при сочетанной патологии.

Определение цитокинового профиля может быть использовано для оптимизации диагностики ХОЗЛ на фоне АГ, оценки степени тяжести, прогнозирования течения заболевания и адекватного лечения.

ВВЕДЕНИЕ

У рабочих различных специальностей, контактирующих в процессе производства с пылью, велика вероятность развития ХОЗЛ профессионального генеза. Последнему нередко сопутствует АГ – в среднем 34,3% случаев [1, 2].

Прогресс в области клинической иммунологии дает возможность с высокой точностью идентифицировать отдельные компоненты иммунновоспалительного процесса любой локализации, что позволяет более глубоко представить патофизиологию заболеваний и на этой основе улучшить их диагностику, разработать новые, более специфичные эффективные методы лечения. Известно, что иммунновоспалительный ответ организма регулируется медиаторами, получившими обобщенное название цитокины. Их относят к регуляторным белкам, образующим универсальную сеть медиаторов, присутщих как для иммунной системы, так и для клеток других органов и тканей. Под контролем этого класса регуляторных белков протекают все клеточные процессы: пролиферация, дифференцировка, специализированная функциональная активность и апоптоз клеток. Эффекты каждого Ц на клетки взаимосвязаны, конечное функциональное состояние клетки-мишени зависит от влияния нескольких Ц. В то же время сдвиги системной секреции Ц оказывают существенное влияние на активность вазомоторных медиаторов, являясь одним из важных факторов нарушения процессов регуляции сосудистого тонуса.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных пылевым заболеваниям органов дыхания, многие вопросы диагностики и лечения до настоящего времени остаются нерешенными. Дискутабельным является вопрос о роли и особенностях иммунного воспаления как патогенетического фактора в развитии и прогрессировании ХОЗЛ с сопутствующей АГ. Поэтому изучение особенностей иммунновоспалительных нарушений у больных ХОЗЛ и АГ представляет научный и практический интерес.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Целью работы явилось совершенствование диагностики сочетанной патологии – ХОЗЛ и АГ на основе оценки показателей клеточного, гуморального, а также цитокинового звеньев иммунной системы.

Обследовано 83 рабочих (все мужчины) литейных цехов предприятий машиностроения (обрубщики, формовщики, шлифовщики и др.) в возрасте от 39 до 65 лет (средний возраст – $51,8 \pm 3,8$ года) со стажем работы более 10 лет. Все больные находились на стационарном лечении в клинике Харьковского НИИ гигиены труда и профзаболеваний.

Основная группа обследованных состояла из двух групп: 1-я группа - 32 больных ХОЗЛ I и II стадий, 2-я группа – 31 больной ХОЗЛ I и II стадий в сочетании с АГ. Контрольная группа была представлена 20 практически здоровыми рабочими тех же предприятий. Все обследованные были сопоставимы по возрастно-стажевой характеристике и выразили письменное согласие на участие в исследовании.

Верификация диагноза ХОЗЛ у обследованных пациентов проводилась с учетом критериев GOLD (2004 г.) и инструкции МЗ Украины (приказ №499 от 28.10.2003). Диагноз АГ устанавливали в соответствии с классификацией ВОЗ/МОГ (1999 г.) и рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов (2004 г.).

Помимо общепринятых методов, программа обследования включала изучение клеточного и гуморального иммунитета, а также цитокинового профиля. Количественное определение цитокинов проводилось твердофазным иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов ProCon IL-1 β , TNF α , IL-4 (Санкт-Петербург, Россия) на иммуноферментном анализаторе АИФ-Ц-01С. Относительное содержание Т-, В-, «0»- лимфоцитов и их субпопуляций определяли в реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител. О состоянии гуморального иммунитета судили по результатам определения содержания иммуноглобулинов (Ig) классов А, G, М в сыворотке крови на иммуноферментном полианализаторе. В комплекс обследования также входили спирография с регистрацией петли поток-объем, рентгенографическое обследование органов грудной клетки, электрокардиография и эхокардиография. Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами непараметрической статистики с использованием программного обеспечения Statistica 6.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных 1-й группы наблюдались выраженные нарушения клеточного и гуморального иммунитета. Установлено снижение общей популяции Т-лимфоцитов CD3 (52,7 \pm 1,2%), В-лимфоцитов CD22 (7,42 \pm 0,9%), Т-супрессоров CD8 (12,3 \pm 1,2%) и повышение антигенных маркеров «0» клеток CD16 (42,3 \pm 0,51%), Т-хелперов CD4 (44,7 \pm 0,43%), индекса соотношения Th/Ts (2,43 \pm 0,25) в сыворотке крови по сравнению с группой контроля. Подобные изменения наблюдались и в показателях гуморального иммунитета, что проявлялось повышением уровня IgA (2,82 \pm 0,23 мг/мл), IgG (18,32 \pm 0,23 мг/мл) и тенденцией к повышению IgM (1,76 \pm 0,15 мг/мл) в сыворотке крови. Установлено повышение концентрации ФНО α (74,65 \pm 2,61 пг/мл), ИЛ-1 β (53,2 \pm 2,17 пг/мл) и ИЛ-4 (56,2 \pm 4,43 пг/мл) в сыворотке крови, которое находилось в зависимости от стадии ХОЗЛ.

Изменения состояния клеточного и гуморального иммунитета определялись также у больных 2-й группы. Они проявлялись в снижении содержания CD3 (44,5 \pm 0,86%), CD22 (4,88 \pm 0,20%), субпопуляции CD8 (15,4 \pm 0,32%) и повышении активности маркеров «0» клеток (53,05 \pm 0,43%), CD4 (53,8 \pm 1,23%), индекса Th/Ts (3,49 \pm 0,17), а также IgA (3,49 \pm 0,19 мг/мл), IgM (2,27 \pm 0,14 мг/мл), IgG (19,90 \pm 0,16 мг/мл) в сыворотке крови. Однако указанные показатели имели различную степень выраженности в отдельных группах больных, что зависело от фазы течения ХОЗЛ. Установлено снижение CD3, составляющих основную популяцию иммунокомпетентных клеток. Кроме того, изменялось соотношение Th/Ts, являющихся иммунорегуляторными компонентами системы Т-лимфоцитов. Нарастало количество «0» клеток. Содержание CD4 в сыворотке крови увеличивалось в зависимости от степени тяжести ХОЗЛ. Известно, что количество CD4 является отражением степени выраженности иммунного ответа на начальном этапе, осуществляя распознавание чужеродных антигенов, оказывают стимулирующее влияние на CD22 и гуморальный иммунитет.

Сочетание ХОЗЛ и АГ характеризовалось достоверно более выраженным повышением концентрации ФНО α (137,2 \pm 3,82 пг/мл) и ИЛ-1 β (96,55 \pm 0,61 пг/мл), чем у больных 1-й группы, в то время как

повышение концентрации ИЛ-4 не достигало достоверных различий ($81,85 \pm 2,25$ пг/мл, $p > 0,05$). Более высокое содержание ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-4 во 2-й группе в сравнении с идентичными показателями 1-й подгруппы, возможно, связано с большей активностью указанных Ц в иммуновоспалительном процессе при сочетанной патологии.

Интерлейкин-1 β синтезируется в основном моноклеарными фагоцитами. Повышение уровня данного Ц при ХОЗЛ определяли и другие исследователи [3, 4, 5]. Это объясняется ведущей ролью клеток-продуцентов данного Ц как пускового звена клеточно-гуморальных реакций в иммуновоспалительном процессе. Выявленную нами однонаправленность изменения ИЛ-1 β и ФНО α можно связать со способностью ИЛ-1 β усиливать выработку ФНО α макрофагами, Т-лимфоцитами. Продуцируемый преимущественно активированными Т-лимфоцитами и макрофагами ИЛ-4 стимулирует дифференцировку CD4 в Th₂-клетки (Т-хелперы второго типа) и подавляет развитие Th₁ (Т-хелперов 1-го типа), способствует пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов [6, 7]. Напряжение иммунной системы обусловило более высокую ($p < 0,05$) активность ИЛ-4 у больных обеих групп по сравнению со здоровыми. С другой стороны, менее выраженное увеличение активности данного Ц при ХОЗЛ и АГ ($p > 0,05$) по сравнению с 1-й группой могло способствовать угнетению клеточного звена иммунитета и снижению доли гуморального ответа в иммуновоспалительном процессе.

Известно, что Ц играют существенную роль в патогенезе ХОЗЛ. Исследователи отмечают прямую зависимость между выраженностью обструкции, интенсивностью прогрессирования патологического процесса при данном заболевании и концентрацией провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Гипоксия, токсическое действие производственной пыли являются мощным стимулятором синтеза как провоспалительных, так и противовоспалительных Ц [3, 8, 9]. Например, накопление ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-4 может провоцировать бронхообструкцию, способствовать фиброзно-склеротическим изменениям [10], нарушать метаболизм мышечной ткани, в частности, дыхательной мускулатуры [4, 11], и миокарда [12]. Это, в свою очередь, может приводить к снижению вентиляционных возможностей легких, пропульсивной способности сердца и нарастанию гипоксии. Наличие внелегочных патологических проявлений ХОЗЛ (снижение массы тела и мышечной массы, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, повышенный риск сердечно-сосудистой патологии и др.), ассоциирующихся с повышением маркеров цитокиновой агрессии в крови с учетом функционального разнообразия эффектов Ц, позволило рассматривать ХОЗЛ не как изолированную патологию бронхолегочной системы, а как системное заболевание иммуновоспалительной природы [11, 13-17].

При АГ вследствие гемодинамической перегрузки давлением и гуморальных нарушений происходит активация провоспалительных Ц. [2, 18, 19]. Такие Ц, как ФНО α и ИЛ-1 β , принимают участие в регуляции сосудистого тонуса [20, 21], оказывают негативное инотропное и кардиодепрессивное действие на миокард [22, 23]. Известное свойство ФНО- α способствовать гипертрофии кардиомиоцитов играет одну из ключевых ролей в прогрессировании АГ [2, 18, 19].

Результаты сравнительной оценки изучаемых показателей в обследованных группах больных свидетельствуют о зависимости изменения состояния клеточного и гуморального иммунитета от характера течения заболевания и от наличия у больных ХОЗЛ сопутствующей АГ. Можно предположить, что изменение активности ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-4 является следствием иммуновоспалительного процесса не только в бронхолегочной системе, но и в сосудистой стенке, миокарде, что согласуется с данными других авторов [10, 18, 19].

Полученные данные позволяют заключить, что сочетание ХОЗЛ и АГ усугубляет дисфункцию клеточного и гуморального иммунитета, способствует прогрессированию иммуновоспалительного процесса – одного из основных звеньев патогенеза заболеваний.

ВЫВОДЫ

1 У больных ХОЗЛ и АГ в реализации иммунного ответа на воздействие пылевого фактора участвуют провоспалительные медиаторы - ИЛ-1 β , ФНО α . В ответ на активацию указанных цитокинов происходит вовлечение в процесс гуморального звена иммунитета, ассоциирующегося с повышением концентрации ИЛ-4 и иммуносупрессией клеточного звена.

2 Выявленную при ХОЗЛ и АГ системную иммуновоспалительную реакцию следует рассматривать как важный фактор дестабилизации течения заболеваний.

3 Оценка уровней ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-4 и иммунного статуса у больных ХОЗЛ с АГ может быть использована для совершенствования диагностики и прогноза заболеваний.

SUMMARY

In the structure of occupational diseases the dust pathology occupies the leading place. Systemic arterial hypertension (AH) often accompanies chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of occupational etiology. Dysbalance of pro- and anti-inflammatory cytokine together with changes in immune status plays important role in the pathogenesis of chronic lung pathology. For the other hand, deviations in systemic secretion of cytokines realize strong influence on the activity of vasomotor mediators being one of important factors of disturbances in vessel tone regulation. Aim of the work – to evaluate the clinical aspects of changes in humoral and cellular parts of immune status and activity of cytokines (tumor necrosis factor- α (TNF α), interleukins (IL) IL-1 and IL-4) in peripheral blood of patients with COPD accompanied by AH. 83 workers from machine-building industry were examined. Working experience was more than 10 years. Main group was divided into two groups: 1-st group formed 32 patients with COPD of I and II stages, 2-nd group – 31 patient with COPD of I and II stages accompanied by AH. Control group included 20 almost healthy workers from the same plant. All groups were comparable by the age-experience characteristics. Average age– 51,8 \pm 3,8 years.

The evaluation of activity of TNF- α , IL-1 β , IL-4 in the blood serum with immunoenzyme analysis was performed. In patients of 1-st group the increase of cytokines level, mostly pro-inflammatory, was revealed. This dysbalance has been worsening with increase of severity of the disease, reached highest levels in acute phase and almost disappeared in remission. In 2-nd group of patients with COPD with AH, comparing with 1-st group, there was more expressed increase in concentration of either pro-inflammatory IL-1 β and TNF- α , or anti-inflammatory IL-4. The level of the last one had negative correlation with severity of COPD, history of AH and working experience. Therefore, in case of combination of COPD with AH the activation of systemic production of pro-inflammatory cytokines take place and dysbalance in cytokine profile develops, worsening by the comparable decreased production of anti-inflammatory immunopeptide. These changes are more expressed in combined pathology, comparing with sole COPD, and correlate with stage and clinical course of COPD, working experience and peculiarities of work.

The investigation of cytokine profile could be used in the diagnosis of COPD for evaluation of severity, peculiarities of course, prognosis and efficacy of treatment.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дворецкий Л.И. Артериальная гипертония у больных ХОБЛ //Русский медицинский журнал. - 2003. – Т.11, №28. – С.21-28.
2. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и соавт. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких //Русский медицинский журнал. - 2003. – Т.11, №9. - С. 535-538.
3. Brij S.O., Peacock A.J. Cellular responses to hypoxia in the pulmonary circulation //Thorax. - 1998. – Vol.53. – P. 1075-1079.
4. Yende S., Waterer G.W., Tolley E.A. et al. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects //Thorax. - 2006. – Vol. 61. – P. 10-16.
5. Gan W.Q., Man S.F.P., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis //Thorax. - 2004. – Vol. 59. – P. 574-580.

6. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма //Цитокины и воспаление, 2002. - №1. – С. 9-16.
7. Oppenheim J., Feldman M. (Eds.). Cytokine reference. – London: Academic Press, 2000. – 2000 p.
8. Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. Фактор некроза опухолей-альфа. Клиническое исследование активности при артериальной гипертензии //Имунология та алергология. - 2002. - №4. – С. 64-66.
9. Takabatake N., Nakamura H., Abe S. et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease //Am. J. Respir. Crit. Care Med.. - 2000. – Vol. 161. – P. 1179-1184.
10. Попова Е.Н., Архипова Д.В., Козловская Л.В. и др. Роль эндотелиальной дисфункции и коагулопатических нарушений в развитии легочного фиброза у больных интерстициальными болезнями легких. //Клиническая медицина. -2004.- №6.– С. 38-42.
11. Wouters E.F.M. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: Systemic effects of COPD //Thorax. - 2002. – Vol.57. – P. 1067-1070.
12. Gosker H.R., Wouters E.F.M., Vusse G.J., Schols M.W.J. Skeletal muscle dysfunction in chronic pulmonary disease and chronic heart failure: underlying mechanisms and therapy perspectives //Am. J. of Clinical Nutrition. - 2000. – Vol. 71. – P. 1033-1047.
13. Andreassen H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective //Eur. Respir. J. - 2003. – Vol. 22: Suppl. 46. – 2s-4s.
14. Coronado M., Fitting J.W. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease //Rev. Med. Suisse. - 2005. – Vol. 1 (41). – P. 2680-2687.
15. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease //Eur. Respir. J., 2003. – Vol. 21. – P. 347-360.
16. Gross N.J. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease //Curr. Opin. Pulm. Med. - 2001. – Vol. 7 (2). – P. 84-92.
17. Similowski T., Agusti A., MacNee W., Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD //Eur. Respir. J. - 2006. – Vol. 27. – P. 390-396.
18. Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. Фактор некроза опухолей- α , апоптоз при патологии сердечно-сосудистой системы. – Харьков, 2001. – 172 с.
19. MacKenna D., Summerour S.R., Villarreal F.J. Role of mechanical factors in modulating cardiac fibroblast function and extracellular matrix synthesis //Cardiovasc. Res. - 2000. – Vol. 46. – P. 257-263.
20. Yokoyama T., Sekiguchi K., Tanaka T. et al. Angiotensin II and mechanical stretch induce production of tumor necrosis factor in cardiac fibroblast //Am. J. Physiol. – 1999. – Vol.276. – P. 1968-1976.
21. Hofbauer K.-H., Schoof E., Kurtz A. et al. Inflammatory cytokines stimulate adrenomedullin expression through nitric oxide-dependent and independent pathways. //Hypertension. - 2002. – Vol. 39. – P. 161-167.
22. Swynghedauw V. Molecular mechanisms of myocardial remodeling //Physiol. Rev. - 1999. – Vol. 79. – P.215-262.
23. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца //Клиническая медицина, 2004. - №5. – С. 4-7.
24. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства. -К.: Наукова думка, 1998. – 313 с.
25. Cairns C.B., Panacek E.A., Harken A.H., Banerjee A. Bench to bedside: Tumor necrosis factor- α : From inflammation to resuscitation //Acad. Emerg. Med. - 2000. – Vol. 7. – P. 930-941.
26. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В., Соколова Е.В. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа. – М.: Изд-во Российского гос. мед. ун-та, 2001. – 81 с.

Поступила в редакцию 5 октября 2006 г.

УДК 616.12-008.318

ЦИТОКИНОВАЯ АКТИВНОСТЬ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАМИ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Т.А. Лозовая

Сумский государственный университет

В статье представлены результаты исследования, демонстрирующие динамику цитокиновой активности и степень нарушения показателей интракардиальной гемодинамики у пациентов с пароксизмами мерцательной аритмии при ишемической болезни сердца, осложненной сердечной недостаточностью.