

СИСТЕМНІ ЗМІНИ ЦИТОКІНОВОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ

Г.П. Победьонна

Луганський державний медичний університет

Ключові слова: цитокіни, бронхіальна астма тяжкого перебігу.

Порушення клітинної і гуморальної ланки імунної системи відіграють значну роль у формуванні хронічного бронхозапального процесу при бронхіальній астмі (БА) [8]. Перебудова імунної відповіді при БА на Th_2 -залежний шлях є важливою ланкою імуннопатологічної основи захворювання. В регуляції імунної відповіді організму значне місце займають медіатори — цитокіни. Джерела синтезу цитокінів, а також їхні функції різні. Зміни субпопуляційного складу хелперних Т-лімфоцитів призводять до модифікації набору цитокінів, що продукуються Th_1 - і Th_2 -типами клітин. Внаслідок цього порушується баланс між клітинною і гуморальною складовими імунореактивності, що є однією з форм кількісного і якісного дисбалансу в імунній системі. Дисбаланс цих компонентів адаптивного імунітету сприяє формуванню патологічних варіантів «відповідання» імунної системи, що спричинює загострення БА [3]. Цитокіни стимулюють хемотаксичну, адгезивну, фагоцитарну, цитотоксичну активність клітин, що на ранніх стадіях патологічного процесу сприяє порушенню мікроциркуляції, розвитку набряку, формуванню лейкоцитарної інфільтрації. У пізніші періоди під впливом цитокінів уражені клітини фагоцитуються, наростають процеси репарації, регенерації, синтезу колагену та росту фіброзної тканини [6]. Визначення ролі різних цитокінів, зокрема інтерлейкінів, у формуванні бронхолегеневого запалення, загостренні БА має важливе значення для поглиблення уявлень про особливості патогенезу захворювання [7]. Відомо, що серед цитокінів основна роль у розвитку запальної реакції при БА належить інтерлейкінам (IL), і серед них, IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, фактору некрозу пухлин α (ФНП- α). Доведено [2], що IL-1 β — один з найважливіших регуляторів імунної системи та головний медіатор місцевої запальної реакції. За різних патологічних станів має місце підвищення рівня IL-1 β у сироватці крові. Є дані про його участь у регуляції синтезу імуноглобулінів (Ig) класу E [4]. Біологічна роль IL-4 здійснюється через забезпечення розвитку Т-хелперів 2-го типу, які відповідають за диференціюван-

ня В-лімфоцитів у плазматичні клітини, та через зниження його фізіологічної інгібуючої дії на синтез Ig E, що призводить до гіперпродукції останнього. IL-4 обмежує поширеність і інтенсивність запалення, пригнічує продукцію прозапальних цитокінів, зокрема, IL-8, ФНП- α [10]. ФНП- α — це багатофункціональний цитокін з вираженим прозапальним ефектом. ФНП- α може контролювати ступінь інфільтрації нейтрофілами стінок бронхів, бере активну участь у регуляції експресії молекули адгезії, відповідальних за вибірку адгезію еозинофілів у центрі запалення, тобто є медіатором розвитку пізньої фази алергічної реакції. ФНП- α регулює інтенсивність запалення, імунної відповіді, активує Т- і В-лімфоцити [5]. Останнім часом більшість дослідників велику увагу приділяють визначенню рівня прозапального IL-8 як маркера тяжкості перебігу БА [9]. IL-8 продукують моноцити, лімфоцити. Він має хемотаксичну активність, притягає у місце ушкодження нейтрофіли та Т-лімфоцити. Нейтрофіли також мають здатність продукувати IL-8 [1]. Протизапальним цитокіном, що діє як інгібітор усіх або більшості цитокінів, є IL-10. Він може значно стримувати життєздатність еозинофілів. Важливою властивістю IL-10 є пригнічення активації та ефекторної функції Т-клітин, природних кілерів, моноцитів і макрофагів, що зрештою призводить до завершення запального процесу.

Таким чином, комплексне визначення вмісту в сироватці крові IL-1 β , IL-4, ФНП- α , IL-8, IL-10 може дати уявлення про зміни цитокінового гомеостазу і слугувати маркером виразності реакції запалення, що визначає глибину патологічного процесу. Крім того, зміни цитокінового гомеостазу можуть бути патогенетичним обґрунтуванням додаткового призначення деяких препаратів.

Мета роботи — вивчення цитокінового статусу хворих на тяжку БА і впливу на нього.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконано відповідно до основного плану Луганського державного медичного універ-

ситету і є фрагментом науково-дослідної роботи «Клініко-патогенетична характеристика захворювань внутрішніх органів, їх корекція» (№ держ. реєстрації 0104U002193).

Під спостереженням перебували 48 хворих (22 чоловіки і 26 жінок) на тяжку БА, середній вік хворих становив $(49,3 \pm 4,6)$ року, «стаж» захворювання — $(24,0 \pm 2,5)$ року. Всі пацієнти протягом 3 років і більше були під диспансерним наглядом у Луганському обласному алергологічному центрі. Діагноз БА був підтверджений за даними клініко-біохімічного, інструментального (спірографічного, фібробронхоскопічного, ехокардіоскопічного) та алергологічного обстеження. Склад досліджуваних цитокінів сироватки та конденсату вологи видихнутого повітря (КВВП) — ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10 та ФНП- α вивчали спектрофотокolorиметричним методом з використанням наборів реактивів для імуноферментного аналізу (ІФА), розроблених фірмою «Протеїновий контур» і ООО «Цитокін» (Санкт-Петербург) на основі «сандвіч»-методу твердофазного ІФА з використанням пероксидази хрому як індикаторного ферменту.

Для визначення нормативних показників досліджено 20 практично здорових осіб віком до 30 років.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на БА під час загострення рівень ІЛ-1 β у сироватці крові у 12 разів перевищував показник здорових осіб ($43,2$ пг/мл $\pm 4,5$ пг/мл) і становив ($540,64 \pm 60,87$) пг/мл. У КВВП хворих рівень ІЛ-1 β був також достовірно ($P < 0,05$) вищим, ніж у здорових, перевищував його майже у 5 разів і дорівнював ($88,6 \pm 16,7$) пг/мл. Значні рівні цього цитокіну у хворих, очевидно, пояснюються тривалим надходженням алергену в організм. Цей цитокін є «стартовим», одним із перших включається у захисну відповідь організму.

Рівень ІЛ-4 у сироватці крові хворих на БА тяжкого перебігу був у 3 рази вищим, ніж у здорових осіб ($P < 0,05$) і становив ($136,2 \pm 25,4$) пг/мл. У КВВП показник ІЛ-4 сягнув ($63,13 \pm 7,6$) пг/мл, що в 4 рази переважало показник здорових.

Рівень ФНП- α в обстежених був значно ($P < 0,05$) вищим, ніж у здорових — ($189,6 \pm 22,3$) пг/мл у сироватці крові та ($66,4 \pm 17,2$) пг/мл у КВВП.

У пацієнтів з тяжкою БА спостерігався підвищений рівень ІЛ-8 і у сироватці крові ($17,9 \pm 1,3$) пг/мл,

і у КВВП ($21,8 \pm 2,6$) пг/мл ($P < 0,05$ при порівнянні зі здоровими), причому більш значне зростання рівня цього цитокіна виявилось у КВВП, що, можливо, пояснюється переважанням виразності місцевої запальної реакції у трахеобронхіальному дереві над системною.

Рівень ІЛ-10 у сироватці крові та КВВП пацієнтів з тяжкою БА практично не відрізнявся від рівня здорових осіб: ($9,35 \pm 0,8$) і ($8,9 \pm 0,9$) пг/мл. Низькі вихідні рівні цього цитокіна на тлі загострення тяжкої бронхіальної астми можуть свідчити про виснаження цитокінпродукуючої здатності клітин — продуцентів ІЛ-10, тобто Т-хелперів 2-го типу, внаслідок тривалої стимуляції алергенами, подразнювальними агентами, та підвищеною здатністю епітелію бронхів експресувати рецептори до цього цитокіну [5].

Слід зазначити, що в усіх пацієнтів спостерігався дисбаланс цитокінового статусу, що характеризувався підвищенням як прозапальних (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-8), так і протизапальних (ІЛ-4) цитокінів.

Підвищення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-8), значне зростання рівня протизапального (ІЛ-4) можна розцінювати як активацію цитокінової системи і вважати показником активності захворювання. Низька продукція протизапального ІЛ-10 та підвищені рівні ІЛ-4 на тлі загострення тяжкої астми свідчать про розбалансування імунної системи, особливо її Т-клітинної ланки, головним чином, за рахунок Т-хелперів 2-го типу.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на бронхіальну астму тяжкого перебігу спостерігаються системні зміни цитокінового гомеостазу, що характеризуються підвищенням рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-8, збільшенням рівня протизапального ІЛ-4 і зниженням рівня ІЛ-10 у сироватці крові та конденсаті вологи видихнутого повітря.

2. Вказані зміни цитокінового гомеостазу можна характеризувати як цитокінову дизрегуляцію, що супроводжує загострення бронхіальної астми тяжкого перебігу.

Перспективним є вивчення можливості корекції рівня цитокінів під впливом різних варіантів терапії бронхіальної астми.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Долгушин И.И., Карпова М.И., Долгушина А.И. Участие нейтрофилов в регуляции локальных реакций воспаления и иммунитета. Матер. II Всемирного конгресса по иммунопатологии и аллергии, 14—17 мая 2004 // Аллергология и иммунология.— 2004.— № 5 (1).— С. 12—13.

2. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н. Биологические эффекты интерлейкина-1 // Врачебная практика.— 2001.— № 2.— С. 94—98.

3. Куделя Л.М., Сидорова Л.Д., Сенников С.В., Козлов В.А. Состояние системного и местного иммунитета у больных с поздней астмой // Пульмонология.— 2003.— № 5.— С. 24—31.

4. Намазова Л.С., Ревякин В.А., Балаболкин И.И. Роль цитокинов в формировании аллергических реакций у детей // Педиатрия.— 2000.— № 1.— С. 56—67.

5. Пальцев М.А. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях // Арх. патологии.— 1996.— № 6.— С. 3—7.

6. Рой А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология.— Мир, 2000.— С. 169—175.

7. Феценко Ю.И. Бронхиальная астма — одна из главных проблем современной медицины // Укр. пульмонолог. журн.— 2000.— № 2 (додаток).— С. 19—24.

8. Чернушенко К.Ф. Иммунопатогенез бронхиальной астмы // Нова медицина.— 2003.— № 1 (6).— С. 18—21.

9. Шапорова Н.Я., Петрова М.А., Трофимов В.И. Бронхиальная астма тяжелого течения: особенности патогенеза и лечения // Пульмонология.— 2003.— № 6.— С. 108—113.

10. Taro Shirakawa, Deichmann K.A., Kenji Izuhara et al. Atopy and asthma: genetic variants of IL-4 and IL-13 signaling // Trends Immunol. Today.— 2000.— 21 (2).— P. 60—63.

СИСТЕМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

Г.П. Победенная

Исследовано содержание IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, TNF- α у больных тяжелой бронхиальной астмой в сыворотке крови и конденсате влаги выдыхаемого воздуха. Отмечено повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-8, TNF- α , увеличение уровня противовоспалительного IL-4, отсутствие изменений величины IL-10 в сыворотке крови и конденсате влаги выдыхаемого воздуха на фоне обострения бронхиальной астмы. Указанные изменения оценены как проявление цитокиновой дисрегуляции и могут служить показателем тяжести заболевания.

SYSTEM CHANGES OF CYTOKINES HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

G.P. Pobedyonnaya

The investigation has been made of IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-10, TNF- α levels in blood serum and condensate of exhaled air of patients with severe bronchial asthma. The increase of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-8, TNF- α levels, the rise of anti-inflammatory cytokine IL-4 level and unchanged IL-10 content in blood serum and condensate of exhaled air have been recorded. These changes were evaluated as manifestations of cytokines dysregulation and may serve as the indices of the disease severity.