

УДК 616.24-008.64+616.12-008.64:547.175.14:612.13:613.84

© В.Д. Орлова, А.А. Хренов, 2012.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ДИСБАЛАНСА ЦИТОКИНОВОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С ДЛИТЕЛЬНЫМ СТАЖЕМ ТАБАКОКУРЕНИЯ БОЛЕЕ ДЕСЯТИ ЛЕТ

В.Д. Орлова, А.А. Хренов

*Кафедра внутренней медицины №3 (зав.кафедрой – проф. А.А.Хренов),
ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь*

PECULIARITIES OF CYTOKINES HOMEOSTASIS IMBALANCE FORMATION AT PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY AND CHRONIC HEART INSUFFICIENCY WITH LONG-TERM EXPERIENCE TOBACCO SMOKING MORE THAN TEN YEARS

V. D. Orlova, A. A. Hrenov

SUMMARY

Influence of long-term smoking experience was examined at patients with chronic pulmonary and chronic heart insufficiency on systemic cytokine potential. Smokers are determined to have reliable increasing of systemic proinflammatory cytokine potential-of the following levels: TNF- α , IL-1 β , IL-6.

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ДИСБАЛАНСУ ЦИТОКІНОВОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ЛЕГЕНЕВОЮ І ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ЗІ СТАЖЕМ ТЮТЮНОПАЛІННЯ БІЛЬШЕ ДЕСЯТИ РОКІВ

В. Д. Орлова, О. О. Хренов

РЕЗЮМЕ

У хворих із хронічною легеневою і хронічною серцевою недостатністю вивчено вплив тривалого стажу тютюнопаління на системний цитокіновий потенціал та встановлено, що у курців має місце достовірне зростання системного прозапального цитокінового потенціалу – рівнів TNF- α , IL-1 β і IL-6.

Ключевые слова: цитокины, хроническая легочная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, табакокурение.

В последнее десятилетие иммунопатологическая концепция патогенеза ХЛН и ХСН привлекает все больше внимания исследователей [2]. Известно, что иммунная система организма реагирует не только при воздействии инфекционного патогена, но реагирует также на любые стрессовые воздействия, которые способствуют возникновению и прогрессированию легочной и сердечной недостаточности, включая ишемию, гемодинамическую перегрузку, интоксикацию [1].

В развитии этой научной концепции наиболее интенсивно изучалось клиническое значение в терапевтической практике таких высокоинформативных иммунологических маркеров, как показатели активации иммунитета (провоспалительные цитокины) и белки острой фазы воспаления. В настоящее время в патогенезе ХСН и ХОЗЛ достаточно подробно изучена роль TNF- α , IL-6 и CRP [8, 10]. Так, в частности, установлено, что цитокины TNF- α и IL-6 играют важную роль в реализации процессов гиперкоагуляции крови, развитии гиперлипидемии, нарушении регуляции сосудистого тонуса, развитии острых коронарных синдромов, формировании эндотелиальной дисфункции, развитии эмфиземы [3, 5, 9].

Основной целью исследования явилось научное обоснование целесообразности коррекции дисбаланса цитокинового гомеостаза в комплексном лечении хронической сердечной и хронической легочной недостаточности у лиц с длительным стажем табакокурения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 132 больных ХЛН и ХСН, разделенных на четыре группы: 1-я группа – 32 больных ХЛН I-II степени без фактора курения в анамнезе, 2-я группа – 36 больных ХЛН I-II степени, стаж курения более 10 лет; в 3-ю группу вошли 35 больных ХСН, I-II ФК по NYHA без фактора курения в анамнезе, в 4-ю – 29 больных ХСН, I-II ФК по NYHA, стаж курения более 10 лет. Основной причиной развития ХЛН у больных 1-й и 2-й группы явилось хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), ХСН – различные формы ИБС.

Концентрацию цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для определения уровня IL-1 β и IL-6 были использованы тест-системы и реагенты ТОО «Цитокин» (Россия), уровня TNF- α и IL-4 – тест-системы ProCon ТОО «Протеиновый контур» (Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ
Результаты исследования влияния длительного

стажа табакокурения на уровень цитокинов в сыворотке крови у больных ХЛН и ХСН представлены в табл.

Таблица

Уровень цитокинов в сыворотке крови у больных 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп, пг/мл

Группа	Стат. показ.	TNF- α	IL-1 β	IL-6	IL-4
1-я группа (ХЛН I-II степени)	M \pm m n p	14,21 \pm 0,49 32 < 0,001	19,28 \pm 0,45 32 < 0,001	19,06 \pm 0,85 32 < 0,001	8,41 \pm 0,29 32 < 0,001
2-я группа (ХЛН I-II степени, стаж курения более 10 лет)	M \pm m n p p ₁	32,70 \pm 0,86 36 < 0,001 < 0,001	29,54 \pm 0,95 36 < 0,001 < 0,001	34,02 \pm 0,87 36 < 0,001 < 0,001	9,57 \pm 0,32 36 < 0,001 < 0,01
3-я группа (ХСН, I-II ФК по НУНА)	M \pm m n p	12,22 \pm 0,36 35 < 0,001	17,32 \pm 0,49 35 < 0,001	23,88 \pm 0,86 35 < 0,001	7,11 \pm 0,20 35 < 0,001
4-я группа (ХСН, I-II ФК по НУНА, стаж курения более 10 лет)	M \pm m n p p ₁	26,30 \pm 0,56 29 < 0,001 < 0,001	23,27 \pm 0,54 29 < 0,001 < 0,001	31,33 \pm 0,89 29 < 0,001 < 0,001	8,14 \pm 0,23 29 < 0,001 < 0,001
Здоровые лица	M \pm m n	8,28 \pm 0,13 22	11,19 \pm 0,38 22	7,28 \pm 0,21 22	6,44 \pm 0,23 22

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с группой здоровых лиц, p₁ – достоверность различий, высчитанная в сравнении с подобными больными без фактора курения в анамнезе.

Известно, что наиболее значимый для развития как ХСН, так и ХЛН (ХОЗЛ) цитокин – TNF- α (кахексин) – гликопротеин, который продуцируется активированными моноцитами, макрофагами, эндотелиоцитами, тучными клетками, нейтрофильными лейкоцитами, а также кардиомиоцитами [4, 11].

Анализ представленных в табл. цифровых данных свидетельствует, что повышение уровня TNF- α в сыворотке крови выявлено у больных всех исследованных групп (на 47,6–294 %, p < 0,001). Обращает на себя внимание, что фактор длительного (более 10 лет) табакокурения оказывает существенное влияние на уровень TNF- α в системном кровотоке: у больных ХСН (4-я группа) исследованный показатель возрастает (в сравнении с больными 3-й группы) на 115,2 % (p₁ < 0,001), у больных ХЛН (2-я группа) – на 130,1 % (p₁ < 0,001, в сравнении с больными 1-й группы). Учитывая, что TNF- α в низкой концентрации играет очень важную физиологическую роль в регуляции тканевого гомеостаза, а в высокой концентрации – оказывает патологическое эндокриноподобное действие [4], можно предположить, что табакокурение является важным патогенетическим механизмом TNF- α –ассоциированного прогрессирования как ХЛН, так и ХСН.

Известно, что TNF- α и IL-1 синтезируются параллельно, обладают способностью индуцировать

продукцию друг друга и проявляют многочисленные общие эффекты. IL-1 β может находиться во внеклеточном пространстве, а IL-1 α существует преимущественно в мембраносвязанной форме. Как и TNF- α , IL-1 проявляет широкий спектр локальных и системных эффектов, к которым, в частности, относятся активация Т- и В-лимфоцитов, индукция синтеза IL-8, развитие нейтрофилии, подавление синтеза инсулина и острофазовые реакции (наряду с IL-6 и IL-11) и др. [7].

Нами установлено (табл.), что уровень провоспалительного цитокина IL-1 β в сыворотке крови у больных 1-й и 3-й групп (без фактора курения в анамнезе) повышен соответственно на 72,3 % и 54,8 % (p < 0,001). В сравнении с некурящими больными под влиянием фактора длительного табакокурения исследованный показатель возрастает у больных ХЛН (2-я группа) – на 53,2 % (p₁ < 0,001), у больных ХСН (4-я группа) на 34,4 % (p₁ < 0,001).

Уровень IL-6 в сыворотке крови у больных 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп статистически значимо выше, чем в группе здоровых лиц. При этом если у больных ХЛН (1-я группа) и ХСН (3-я группа) исследованный показатель превышает уровень IL-6 в группе здоровых лиц соответственно на 161,8 % (p < 0,001) и на 228,0 %, то у подобных больных с длительным стажем табакокурения (соответственно 2-я и 4-я группы) – со-

ответственно на 367,3 % и на 330,4 % (p и $p_1 < 0,001$).

Известно, что помимо непосредственного «органоповреждающего» действия *in loco morbi* цитокины оказывают выраженное повреждающее влияние и на периферические ткани организма, вызывая в тяжелых случаях развитие синдрома «растраты», характеризующегося развитием кахексии, тяжелой прогрессирующей миопатией с атрофией скелетной мускулатуры и мышечной слабостью, резким снижением толерантности к физической нагрузке (связана с ослаблением способности сосудов к дилатации в ответ на нагрузку) [7]. Многие исследователи подчеркивают, что «цитокиновая» модель патогенеза дополняет представления о механизмах развития заболеваний внутренних органов, а участие медиаторов воспаления в патогенетической схеме заболевания расширяет «базу терапевтического вмешательства» и открывает новые перспективы для повышения эффективности лечения [4, 7]. С учетом вышесказанного можно утверждать, что длительный стаж табакокурения является самостоятельным фактором риска иммунной активации (гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов) как при ХЛН, так и ХСН, что обуславливает целесообразность коррекции лечебных мероприятий у курильщиков.

В формировании системного цитокинового потенциала активное участие принимают лимфоциты, которые, в частности, в ответ на различные антигены, а также компоненты табачного дыма синтезируют лимфокины (растворимые факторы – IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) – наиболее важный класс цитокинов, вовлеченных в реализацию иммунного ответа [12].

Известно, что IL-4 (В-клеточный стимулирующий фактор) продуцируется активированными Т-хелперами 2-го типа. Подавляет продукцию IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, ингибирует цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, макрофагов и, таким образом, относится к противовоспалительным цитокинам [6].

Нами установлено (табл.), что у больных ХСН (3-я группа) уровень лимфокина IL-4 в системном кровотоке повышен на 10,4 % ($p < 0,001$), а под влиянием фактора длительного табакокурения (4-я группа) – возрастает на 14,5 % ($p_1 < 0,001$). У больных ХЛН исследованный показатель также повышен (на 30,6 %, $p < 0,001$) и также возрастает у больных с длительным стажем курения в анамнезе (на 13,8 %, $p_1 < 0,01$). Можно предположить, что повышение синтеза IL-4 у больных как ХСН, так и ХЛН недостаточно для подавления продукции провоспалительных цитокинов, что и подтверждается существенным повышением уровня последних у больных 1-й–4-й групп.

ВЫВОДЫ

1. Особенностью патогенеза ХЛН (I-II степени), а также ХСН (I-II ФК по NYHA) является повышенный уровень провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β и IL-6, а также противовоспалительного лимфоки-

на IL-4 в системном кровотоке, что прежде всего формирует условия для реализации цитокин-ассоциированных механизмов прогрессирования патологических процессов как в бронхолегочной системе, так и сердечно-сосудистой системе.

2. Наличие у больных ХЛН и ХСН длительного стажа табакокурения характеризуется статистически значимым увеличением системного цитокинового потенциала – уровнем TNF- α , IL-1 β и IL-6.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности; возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Марев, Ф.Т. Агеев // Кардиология. – 2001. – №5. – С.100-104.

2. Визир В.А. Роль иммунной и воспалительной активации в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности / В.А. Визир, А.Е. Березин // Терапевтический архив. – 2000. – № 4. – С.77-80.

3. Гончарова О.С. Функціональний стан системи цитокинів у хворих з хронічною серцевою недостатністю: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец.14.01.11 «Кардіологія» / О.С. Гончарова. – Запоріжжя, 2005. – 24 с.

4. Михайличенко Д.С. Роль цитокинов в развитии синдрома хронической сердечной недостаточности / Д.С. Михайличенко // Дніпровський медичний часопис. – 2009. – Т. I, №2. – С.21-22.

5. Озова Е.М. Воспаление и хроническая сердечная недостаточность. Роль статинов / Е.М. Озова, Г.К. Киякбаев, Ж.Д. Кобалава // Кардиология. – 2007. – №1. – С. 12-14.

6. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т.1, № 1. – С.9-16.

7. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащелова, С.В. Демьянец. – Харьков, 2007. – 226 с.

8. Cosio B.G. Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2009 / B.G. Cosio, A. Agusti // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 181, N. 7. – P. 655-660.

9. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / W. MacNee // Proc Am Thorac Soc. – 2005. – Vol.2. – P.258–266.

10. Role of Novel Biomarkers of Inflammation in Patients With Stable Coronary Heart Disease / H. Oren, A. R. Erbay, M. Balci, S. Cehreli // Angiology. – 2007. – Vol. 58, N. 2. – P. 148 - 155.

11. Sin D.D. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease / D.D. Sin, S.F. Man // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2007. – Vol. 85. – P. 141–147.

12. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system / M. Sopori // Nat. Rev. Immunol. – 2002. – Vol. 2, №5. – P.372–377.