

УДК: 616.12-008:577.1126]: 616.831

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

С.А. ПРИБЫЛОВ*

Цель работы – изучение роли интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α при формировании легочной гипертензии у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Обследованы 60 чел. (45 мужчин) со стабильным течением ХОБЛ в возрасте от 45–72 лет, стажем болезни 14 \pm 6 лет и анамнезом курения 20 \pm 7 лет. Критерии исключения: острая дыхательная и сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, острые воспалительные заболевания. Контрольную группу (КГ) составили 15 практически здоровых лиц. Уровень цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF- α в сыворотке крови исследовали с помощью иммуноферментных тест-систем фирмы «ProCon» (Санкт-Петербург, Россия). Всем проводилась эходоплерокардиография («Logic 500», «Aloka 1700») с исследованием внутрисердечной гемодинамики по рекомендациям ASE [11] с расчетом систолического (СДЛА) и среднего (СрДЛА) давления в легочной артерии, конечно-систолического (КСО) и диастолического (КДО), ударного (УО) и минутного (МО) объемов правого желудочка (ПЖ) сердца, измерением временных характеристик (Е/А) диастолического потока. Статобработку результатов проводили с использованием Statgraphics Plus for Windows 3.0. Параметры распределения признаков указывались в виде M \pm SD, n – объем выборки. Методы множественного сравнения применяли после того, как с помощью дисперсионного анализа отвергнута нулевая гипотеза. Проводили регрессионный анализ с представлением результатов в виде коэффициента корреляции Пирсона (r).

Таблица 1

Уровни цитокинов и маркеры общевоспалительной реакции при стабильном течении ХОБЛ

Параметры	1 группа n=20	2 группа n=25	3 группа n=15	Контроль n=15	F	P
TNF- α , пг/мл	65,7 \pm 12,8	163,9 \pm 57,6*	154,2 \pm 42,6*	42,3 \pm 6,7	45,6	<0,01
IL-1 β , пг/мл	163,2 \pm 29,8*	139,7 \pm 45,8	121,8 \pm 65,8	24,6 \pm 9,0	33,6	<0,01
IL-6, пг/мл	102,6 \pm 35,3*	209,9 \pm 42,1*	178,9 \pm 52,4*	38,7 \pm 10,3*	72,8	<0,01
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,4 \pm 2,3	5,6 \pm 2,1	6,8 \pm 2,6	4,9 \pm 1,1	2,5	0,06
Температура, °C	36,7 \pm 0,3	37,0 \pm 1,2	36,9 \pm 0,8	36,8 \pm 0,2	0,5	0,64
ЧСС, мин ⁻¹	84 \pm 7	89 \pm 10	94 \pm 12*	79 \pm 8	7,4	<0,01
ЧДД, мин ⁻¹	22 \pm 2	26 \pm 4*	27 \pm 2*	17 \pm 2	42,0	<0,01

Примечание: * p<0,05 при множественных сравнениях

Результаты. Пациенты разделены на 3 группы: 1 группа – 20 больных II ст. ХОБЛ с нормальным давлением в ЛА (СДЛА 25,4 \pm 5,3 мм рт.ст.). 2 группа – 25 больных II-III ст. ХОБЛ с повышением СДЛА в пределах 30–40 мм рт.ст. (СДЛА 37,4 \pm 4,8 мм рт.ст.), 3 группа – 15 больных с декомпенсированным легочным сердцем СДЛА >40 мм рт.ст. (СДЛА 47,0 \pm 8,5 мм рт.ст.). Выявлены высокие концентрации провоспалительных цитокинов (табл. 1) у 80% больных в группе с умеренной и 86% с высокой ЛГ. В 3 группе больных с декомпенсированным легочным сердцем уровни IL-6 и TNF повышались в 3–5 раз по сравнению с 1 группой больных (2,7–5,1; 95% ДИ). Статистически значимым оказалось

* Курский государственный медицинский университет

повышение сывороточного уровня IL-1 до $163,2 \pm 29,8$ пг/мл при легком течении ХОБЛ в 1 группе.

Обнаружены различия в параметрах легочной гемодинамики и морфометрии правых отделов сердца (табл.2). Сохранение стабильного УО и МО ПЖ при его нарастающей дилатации обеспечивается за счет прироста ЧСС, перераспределения диастолического трикуспидального потока на фоне роста СДЛА.

Таблица 2

Легочная гемодинамика при стабильном течении ХОБЛ

Параметры	1 группа n=20	2 группа n=25	3 группа n=15
СДЛА, мм.рт.ст.	$25,4 \pm 5,3^*$	$37,4 \pm 4,8^*$	$47,0 \pm 8,5^*$
СрДЛА, мм.рт.ст.	$14,1 \pm 6,4^*$	$28,9 \pm 7,0$	$31,1 \pm 4,8$
КДО ПЖ, мл.	$44,6 \pm 3,2^*$	$47,5 \pm 3,4^*$	$50,1 \pm 5,0^*$
КСО ПЖ, мл	$25,3 \pm 5,7^*$	$26,9 \pm 4,6$	$29,2 \pm 3,7$
УО ПЖ, мл	$16,0 \pm 2,6$	$17,1 \pm 2,5$	$15,2 \pm 2,5$
МО ПЖ, л/мин	$1,3 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$
Е/А отношение	$0,64 \pm 0,06^*$	$0,73 \pm 0,09^*$	$0,54 \pm 0,05^*$

Примечание: * $p < 0,05$ при множественных сравнениях

Установлены следующие корреляции между анализируемыми гемодинамическими параметрами и системным уровнем цитокинов у больных со стабильным течением ХОБЛ (n=60): TNF и значением СДЛА ($r=0,54; p=0,03$), СрДЛА ($r=0,43; p=0,02$); между сывороточными уровнями IL-6 и объемами ПЖ – КДО ($r=0,64; p < 0,05$) и КСО ($r=0,40; p=0,001$). Однако не было обнаружено никакой значимой корреляции между уровнями IL-1 и показателями гемодинамики ПЖ. Концентрация IL-1 нарастала в динамике при обострении ХОБЛ у пациентов с ухудшением дренажной функции бронхов, резким снижением вентиляционной функции, появлением гнойной мокроты и ускорением СОЭ в 1 и 2 группах пациентов. Воспалительные медиаторы, вовлеченные в патогенез ХОБЛ не были четко определены в отличие от бронхиальной астмы. Допускается, что многочисленные липидные медиаторы и воспалительные пептиды, реактивный кислород и оксид азота, хемокины, цитокины, и факторы роста вовлечены в регуляцию сложного воспалительного процесса при ХОБЛ, который ведет к фиброзу дыхательных путей, альвеолярной деструкции и прогрессирующей ЛГ. Несколько цитокинов вовлечены в системные эффекты ХОБЛ [5]. TNF-а присутствует в высокой концентрации в мокроте пациентов ХОБЛ особенно при обострении [2]. IL-1 является мощным активатором альвеолярных макрофагов у пациентов с ХОБЛ, но практически не повышается в системной циркуляции при стабильном течении [13].

Концентрация IL-6 увеличена в индуцированной мокроте, бронхоальвеолярном лаваже и конденсате выдыхаемого воздуха у лиц со стабильным течением ХОБЛ, увеличены его циркулирующий уровни [8]. IL-6 имеет способность регулировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и может иметь важную патофизиологическую роль в прогрессировании легочной гипертензии (ЛГ) [10]. Причиной развития и становления ЛГ у лиц с ХОБЛ является не один фактор, а комбинация ряда факторов, оказывающих активное или пассивное влияние на ЛГ [9]. Основной причиной ЛГ является артериальная гипоксемия [15].

Непрямым механизмом гипоксической легочной вазоконстрикции является воздействие на стенку сосудов эндогенных медиаторов [9]. Большинство медиаторов относятся к вазоконстрикторам, и их продукция повышается в условиях гипоксии.

Дисфункция эндотелия легочных сосудов при ЛГ различного генеза [6] может быть связана не только с хронической гипоксемией, но и с воспалением [16]. Увеличенная сис-

темная продукция провоспалительных цитокинов может привести к синдрому полиорганного повреждения, связанного с капиллярным воспалением, ведущим к росту летальности [14]. Провоспалительные медиаторы имеют сложные последствия в дыхательных путях, приводя к рекрутированию воспалительных клеток из системного кровообращения, к хроническому бронхоспазму, гиперсекреции слизи, сосудистым и структурным изменениям в паренхиме легких и дыхательных путях. Цитокины, попадая в большой круг кровообращения, ведут к кахексии и утрате скелетной мускулатуры при тяжелой ХОБЛ [15], могут играть роль в симптомах генерализации процесса и прогрессирования легочной гипертензии.

Выводы. У больных со стабильным течением ХОБЛ выявлено повышение сывороточных уровней провоспалительных цитокинов. Прогрессирование ЛГ было ассоциировано с экспрессией TNF-а и IL-6. Ассоциированных изменений уровня IL-1 -В не отмечено. Системные уровни TNF-а и IL-6 резко повышаются при хронической гипоксии, ЛГ способствуют ремоделированию миокарда и декомпенсации легочного сердца вне обострения ХОБЛ, а IL-1-В может играть роль в воспалительной реакции обострения. ХОБЛ характеризуется воспалением дыхательных путей. Уровни ФНО-а повышены в мокроте пациентов с ХОБЛ, и ФНО-иммунореактивность увеличена в дыхательных путях [1]. ХОБЛ характеризуется хроническим воспалением в дыхательных путях или альвеолах, которое отличается от такового при астме, вовлекая рост числа нейтрофилов, макрофагов, CD8+ Т-лимфоцитов, сосудистых ГМК и/или тучных клеток в стенках дыхательных путей и альвеолярных камерах [2]. Активация воспалительных клеток вовлечена в альвеолярное и бронхиальное ремоделирование.

Перемещение и активация воспалительных клеток регулируются цитокинами и хемокинами, малыми протеинами, секретированными рядом структурных клеток – таких, как эпителиальные, эндотелиальные, гладкомышечные и фибробласты, воспалительные клетки. Цитокины, связанные с ХОБЛ, включают ФНО-а, интерферон (IFN- γ), ИЛ-1 β и ИЛ-6 [3]. ФНО-а не только усиливает воспалительные события в пределах дыхательных путей при ХОБЛ, но может также играть роль в симптомах, свидетельствующих о генерализации процесса. О зависимости между высокими уровнями циркулирующего ФНО-а или стимулируемого эндотоксинами увеличения продукции ФНО-а циркулирующими моноцитами и потерей веса пациентами ХОБЛ неоднократно сообщалось [4]. Базируемый на этом признаке полиморфизм в комплексе гена ФНО мог объяснить более высокую продукцию ФНО-а в качестве кандидата генетической восприимчивости к ХОБЛ. Однако считается, что комплекс гена ФНО в исследованном полиморфизме не играет главной роли как генетический фактор риска ХОБЛ и бронхоэктазов [5]. ФНО-а – мощный провоспалительный цитокин с увеличенными уровнями в мокроте пациентов с ХОБЛ [6]. При хроническом воспалении нормальное разрешение повреждений легких может быть не достигнуто. Это фактически ведет к патогенезу легочного фиброза с особенностями дисрегуляторной репарации с преувеличенными неоваскуляризацией, фибропролиферацией и патологическим депонированием внеклеточного матрикса, ведя к прогрессивному фиброзу и потере функции легкого. Основные механизмы и медиаторы, которые вызывают острое легочное воспаление, остаются не объясненными. Участие ряда факторов, произведенных иммунными и неиммунными клетками, вовлечено в координацию этих действий, включая реактивные метаболиты кислорода, углеводы, липиды и белковые медиаторы, такие как цитокины, произведенные нейтрофилами и мононуклеарными фагоцитами [7]. Местная продукция ФНО-а и ИЛ-1, увеличенная системная продукция этих цитокинов может привести к синдрому полиорганного повреждения, связанного с капиллярным воспалением, ведущим к росту заболеваемости и летальности. Эндотелиально-нейтрофильное взаимодействие клеток является динамическим, приводя к эндотелиальному повреждению и перемещению нейтрофилов во внесосудистые пространства [8]. ФНО и ИЛ-1 могут иметь влияние на эндотелиальные клетки регионального кровообращения, ведущее к капиллярному воспалению, включают экспрессию молекул адгезии на поверхности клетки

для лейкоцитов. Когда эндотоксин, ИЛ-1 или ФНО-а вводились эндотрахеально в экспериментах, они вызывали интраальвеолярную воспалительную реакцию, состоящую из нейтрофильного экссудата, который достигает максимума за 6–12 часов, сопровождаемую моноцитарным и лимфоцитарным инфильтратом спустя 24–48 часов.

Эндотоксин способен к стимулированию экспрессии генов ФНО-а и ИЛ-1 в гомогенизатах легкого [9]. При моделировании у животных системное воздействие ФНО вызывает сходный патофизиологический результат, как эндотоксин или инфузия живых грамотрицательных бактерий. Животные имеют метаболический ацидоз, повышенную температуру тела и циркулирующие уровни катехоламинов, истощающую коагулопатию, полиорганную дисфункцию (почечную, печеночную, гастроинтестинальную и легочную), изменения в пуле циркулирующих лейкоцитов и гипотензию, ведущую к шоку [10]. Воспалительные клетки вносят вклад в ремоделирование дыхательных путей через секрецию протеаз, фиброзных или митогенных факторов роста и цитокинов. Ремоделирование дыхательных путей влияет на клинические симптомы ХОБЛ. Лечение ХОБЛ направлено на улучшение клинических симптомов и ликвидацию воспаления дыхательных путей. Глюкокортикостероиды (ГКС) уменьшают воспаление, действуя на киназы или факторы транскрипции, нужные для экспрессии провоспалительных цитокинов или хемокина. Ингаляции ГКС довольно неэффективны в улучшении функции легких и ослаблении воспаления у больных с ХОБЛ [11]. В отличие от положительных последствий у астматиков и субпопуляции пациентов с ХОБЛ с бронхиальной гиперреактивностью и эозинофилией, результаты регулярного лечения ГКС у пациентов с ХОБЛ неутешительны. Ряд работ показал, что отдаленные результаты терапии с ГКС ведет к улучшению ОФВ1 только в течение первых 3–6 месяцев лечения, тогда как затем ОФВ1 снижается до значений, имеющих у субъектов, лечившихся плацебо. Другие исследования не показывали улучшения ОФВ1.

Кратковременное лечение (2–4 недели) кортикостероидами не воздействует на воспаление дыхательных путей (количество нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов) или экспрессию цитокинов (ФНО-а, IL-8) и антипротеаз [12]. Системное воспаление присутствует при ХОБЛ, связанной с сердечно-сосудистой заболеваемостью и летальностью. Определили последствия оральных и ингаляционных ГКС на серологические маркеры воспаления у больных с устойчивой (стабильной) ХОБЛ. ГКС эффективны в ослаблении сыворотки CRP у больных с ХОБЛ и предлагают потенциальное использование для того, чтобы улучшить сердечно-сосудистые результаты в ХОБЛ. ХОБЛ включает воспаление дыхательных путей и вероятный дисбаланс protease-antiprotease, исследовали влияние большей дозы fluticasone пропионата на маркеры активности этих патогенетических механизмов. 13 лиц с ХОБЛ лечили fluticasone пропионатом (500 mg два раза в день) для 4 wk, снабжали через MDI и спейсер. Не было пользы для функции легкого или показателей симптома, уровни IL-8 не изменились. Активность эластазы супернатанта мокроты, матричной металлопротеиназы (MMP)-1, MMP-9, антипротеазы, секреторный leukoprotease ингибитор и ингибитор ткани металлопротеиназы остались без изменения. Это подтверждает, что ингаляция ГКС не имеют противовоспалительного действия при стабильном ХОБЛ, не возмещает дисбаланс protease-antiprotease, важный в патогенезе обструкции дыхательных путей [14].

Литература

1. *Mueller R. et al. // Respir Med.*– 1996.– Vol. 90.– P.79–85.
2. *Saetta M. et al. // Am J Respir Crit Care Med.*– 2000.– Vol. 161.– P.1016–1021.
3. *Wedzicha J.A. et al. // Thromb Haemost.*– 2000.– Vol. 84.– P. 210–215.
4. *De Gody I. et al. // Am J Respir Crit Care Med.*– 1996.– Vol. 153.– P. 633–637.
5. *Patuzzo C. et al. // Chest.*– 2000.– Vol. 117.– P. 1353–1358.
6. *Keatings V.M. et al. // Am J Respir Crit Care Med.*– 1996.– Vol. 152.– P. 1646–1652.
7. *Stricter R.M. et al. // Chest.*– 1999.– Vol. 116.– P. 103S–110S..

8. *Butcher E.C.* // Cell.– 1991.– Vol. 67.– P. 1033–1035.
9. *Ulich T.R.et a.l* //Am J Patnol.– 1991.– Vol. 138.– P. 1485–1496.
10. *Tracy K.J., Lowry S.F.* // Adv Surg.– 1990.– Vol. 23.– P. 21–56.
11. *De Boer W. I.* // Chest.– 2002.– Vol. 121.– P. 209S–218S.
12. *Culpitt S.V.et al.* // Am J Respir Crit Care Med.– 1999.– Vol. 160.– P. 1635–1639.
13. *Sin D.D. et al.* // Am. J. of Respir. and Crit Care Med.– 2004.– Vol. 170.– P. 760–765.
14. *Culpitt S.V. et al.* // Am. J. Respir. Crit. Care Med.– 1999.– Vol. 160, № 5.– P. 1635–1639.
15. *Pitsiou G. et al.* // Respir Med.– 2002.– Vol.96.– P.594–598.
16. G:\#_diss_MD\Cyto_all_обзор по ФНО_003.doc

S.A. Pribylov. Antiinflammatory Cytokines in Chronic Obstructive Pulmonary Disease