

УДК 612.017.1: 612.248+ 616.12- 005.4

Л. О. Будовська

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Цитокінове забезпечення сполучення бронхіальної астми та ішемічної хвороби серця

Ключові слова: бронхіальна астма, ішемічна хвороба серця, цитокіни.

Бронхіальна астма (БА) дотепер залишається одним із поширених захворювань органів дихання [11]. Тісний анатомо-функціональний зв'язок дихальної та серцево-судинної систем та значна поширеність ішемічної хвороби серця (ІХС) [5] створюють передумови для співіснування БА з патологією серця. За даними різних авторів, у 48–61,7 % випадків БА поєднується з ІХС [8]. Погляд на БА та ІХС як на хронічний запальний процес зумовлює пошук спільних патогенетичних механізмів при поєднанні цих захворювань. Обидва захворювання супроводжуються порушеннями в імунній системі [2, 12–14]. При активації імунокомпетентних клітин продукується значна кількість про- та протизапальних цитокинів, які є медіаторами запальної реакції та/або підсилюють чи лімітують її.

Цитокіни – глікозильовані поліпептиди, що регулюють та визначають природу імунної відповіді. Однією із груп цитокинів є інтерлейкіни (IL).

Одним із найважливіших регуляторів імунної системи та основним медіатором місцевої та системної запальної відповіді є IL-1 β , який продукується багатьма клітинами (макрофагами, моноцитами, мезангіальними, епітеліальними і ендотеліальними) у відповідь на стимули різної етіології. Доведено значне підвищення IL-1 β у період загострення БА та суттєве зниження його на фоні проведення протизапальної терапії та його односпрямована динаміка при ІХС [7].

IL-2 синтезується, в основному, Т-хелперами (Th) I типу та Т-супресорами. IL-2 стимулює ріст та диференціювання всіх типів Т-клітин. Пов'язуючись зі своїм рецептором на В-лімфоцитах, IL-2 індукуює синтез інших цитокинів (інтерферон – IFN, IL-4 та ін.). Таким чином, водночас IL-2 опосередковано діє і на В-клітини, стимулює також їх ріст і диференціювання в антитілопродукуючі плазматичні клітини. Дія IL-2 здійснюється через його зв'язування зі своїм рецептором на Т-лімфоцитах,

а також на В-клітинах. При вивченні *in vitro* IL-4-залежного синтезу імуноглобуліну Е (IgE) було відзначено, що необхідною умовою для цього є присутність у культурі IL-2. У дітей у фазі загострення БА до призначення глюкокортикостероїдів рівень рецепторів IL-2 був відзначений підвищеним, а вже через 5 днів на фоні їх прийому їх концентрація суттєво зменшувалася [9]. У пацієнтів з ІХС рівень IL-2 у сироватці крові був підвищеним та при цьому відмічалось зростання вмісту протизапального IL-10 [22]. Більш високі рівні IL-2 у хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) асоціювалися з несприятливим прогнозом щодо ризику смерті [1].

IL-6 має широкий спектр біологічної дії, близький до IL-1 β ; він стимулює кінцеві стадії визрівання В-клітин, секрецію імуноглобулінів, регулює синтез білків гострої фази запалення гепатоцитами. Є повідомлення, що концентрація IL-6 суттєво підвищувалася при БА лише у період загострення та потім швидко знижувалася на фоні лікування [3]. У хворих з ІХС за її різних форм отримано суперечні дані щодо вмісту та динаміки IL-6 на фоні лікування [1]. Проте особливості його вмісту у хворих із поєднанням БА та ІХС потребують ретельного вивчення.

Продуктами активованих Th II типу є IL-4 та IL-10. IL-4 стимулює проліферативну активність Т- і В-лімфоцитів та індукуює селективну експресію IgE та IgG. Продукція IgE прямо пропорційна продукції IL-4. У хворих на алергічні захворювання і CD4+, і CD8+ здатні продукувати IL-4 в більшому відсотку випадків, ніж у практично здорових осіб. Численні ефекти IL-4 регулюються γ -IFN [9].

Регуляторний IL-10 реалізує прямі та непрямі інгібуючі ефекти на продукцію IL-2 та γ -IFN. IL-10 може продукуватися як Th I, так і Th II типу [9].

γ -IFN продукується Th переважно I типу. Він стимулює фагоцитоз, а також кілінг нейтрофілів та натуральних

кіллерів, регулює силу імунної відповіді, здійснює імунорегуляторні функції. Найбільшу зацікавленість привертає здатність γ -IFN гальмувати IL-4-потенційований ефект на В-лімфоцити, що, в свою чергу, гальмує секрецію IgE. У хворих з ІХС відзначено суттєве підвищення рівня γ -IFN, яке корелювало з підвищенням класу нестабільної стенокардії [7]. Проте особливості вмісту γ -IFN у хворих на БА, поєднану з ІХС, потребують дослідження, оскільки при БА спостерігається інгібіція, а при ІХС — функціональна активація Th-1 ланки імунітету для визначення спрямувань терапії такої поєднаної патології [4, 6, 10].

Мета роботи — визначити особливості вмісту IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 та γ -IFN у хворих на БА в поєднанні з ІХС у фазу загострення БА та на фоні проведення лікування.

Дослідження виконувалося відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми НДР «Клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, їх лікування та прогнозування перебігу» (№ державної реєстрації 0109U002725).

Матеріали та методи дослідження

Дослідженню підлягали 90 хворих на БА середнього ступеня тяжкості, які лікувалися в алергологічному відділенні Луганської обласної клінічної лікарні, у віці від 50 до 63 років. Середній вік досліджених хворих становив $(52,4 \pm 3,5)$ року. Діагноз та ступінь тяжкості БА встановлювали згідно з критеріями наказу МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128. У 46 пацієнтів із БА серед досліджених хворих була діагностована ІХС. Серед пацієнтів із БА, поєднаною з ІХС, було 24 (52,2 %) чоловіка і 22 (47,8 %) жінки. Для встановлення діагнозу ІХС використовували загальноклінічні, лабораторні, інструментальні методи обстеження відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2006) та Українського кардіологічного товариства (2008). Склад цитокінів сироватки крові вивчали методом імуноферментного аналізу із застосуванням діагностичних наборів ТОВ «Укрмедсервіс» (Донецьк, Україна) для визначення IL-2, IL-6, γ -IFN, для IL-4 — діагностичного набору ТОВ «Протеїновий контур» (Санкт-Петербург, Росія), для IL-10 — ТОВ «Цитокін» (Санкт-Петербург, Росія) на імуноферментному аналізаторі (PR 2100). Для визначення референтної норми було обстежено 32 практично здорові особи.

Результати та їх обговорення

У пацієнтів із БА без наявної ІХС у період загострення БА рівень IL-2 у сироватці крові був рівним $(17,3 \pm 1,4)$ пг/мл та у 1,8 разу ($P < 0,05$) більше за референтну норму. Після проведення лікування показник IL-2 вірогідно знижувався до верхньої межі нормальних значень $(11,3 \pm 2,1)$ пг/мл.

Концентрація IL-6 у період загострення БА втричі ($P < 0,05$) перевищувала референтну норму і становила $(156,4 \pm 13,1)$ пг/мл, а після лікування достовірно зменшувалася у 1,5 рази від вихідного рівня, залишаючись вірогідно вищою за показники у здорових осіб.

Показник γ -IFN на початку лікування був зниженим і рівним $(8,4 \pm 0,7)$ пг/мл, а після терміну терапії загострення був дещо вищим за належні значення, показник дорівнював $(15,5 \pm 1,2)$ пг/мл, що спостерігалося і в інших дослідженнях [6].

Рівень IL-4 був підвищеним у 2 рази порівняно з референтною нормою $(95,8 \pm 5,9)$ пг/мл, а перед випискою зі стаціонару становив $(52,3 \pm 4,2)$ пг/мл, досягаючи верхньої межі референтної норми.

Водночас вміст IL-10 у період надходження до стаціонару дорівнював $(10,1 \pm 0,6)$ при показнику здорових осіб $(8,0 \pm 0,9)$ пг/мл, а після лікування дещо підвищувався до $(11,3 \pm 1,9)$ пг/мл, вірогідно перевищуючи референтну норму.

У пацієнтів із БА, поєднаною з ІХС, вміст IL-2 був у 2,8 разу вищим ($P < 0,05$) за референтну норму та у 1,55 разу ($P < 0,05$) — за аналогічний показник IL-2 у хворих на БА без ІХС. Після терапії загострення БА рівень IL-2 вірогідно знизився до $(18,4 \pm 1,6)$ пг/мл, проте продовжив перевищувати референтну норму майже у 2 рази. Очевидно, поєднання хронічного запального захворювання дихальних шляхів з ІХС сприяло суттєвому підвищенню прозапального цитокіну IL-2.

Концентрація IL-6 до початку лікування також була вищою на 61,5 % ($P < 0,05$) за аналогічний у хворих на БА без ІХС, а після застосування базисних засобів вірогідно знижувалася у 1,8 разу від початкової, але все ж таки продовжувала перевищувати референтну норму в 2,5 рази ($P < 0,05$). На наш погляд, динаміка вказаного цитокіну відображала посилення вираженості запалення при співіснуванні обох захворювань, які супроводжуються системною запальною реакцією [12, 13].

Рівень γ -IFN у хворих на БА, поєднану з ІХС, становив $(55,9 \pm 3,4)$ пг/мл, а наприкінці періоду спостереження вірогідно знижувався до $(19,6 \pm 1,3)$ пг/мл та залишився вищим за належні значення на 46,3 %.

Зміни вмісту в сироватці крові протизапальних цитокінів у хворих на БА, поєднану з ІХС, також дещо відрізнялися від таких у пацієнтів із БА без наявної ІХС. Отже, концентрація IL-4 була у 1,3 разу нижче за таку у пацієнтів із БА без ІХС і становила $(68,2 \pm 4,7)$ пг/мл, що, очевидно, відображало складні взаємовідносини співіснування БА та ІХС [6, 7]. Прозапальне значення IL-4 при БА та підвищений рівень γ -IFN, забезпечений наявністю хронічного запалення при ІХС, ймовірно, визначили нижчі значення IL-4 при поєднаній патології, ніж тільки при БА, проте не зменшили тяжкість її клінічних проявів та вираженість системної запальної реакції, очевидно — за рахунок підвищення інших прозапальних впливів.

Вміст IL-10 у хворих із БА, поєднаною з ІХС, був дещо нижчим, ніж у хворих без наявної ІХС, і дорівнював $(6,8 \pm 0,6)$ пг/мл, а після курсу стаціонарного лікування підвищувався вдвічі і становив $(13,2 \pm 1,1)$ пг/мл, що, ймовірно, сприяло зниженню вмісту IL-2.

Висновки

1. У сироватці крові пацієнтів із БА середньотяжкого перебігу у період загострення спостерігається підвищення

вмісту прозапальних цитокінів IL-2, IL-6, а також IL-4, незначне підвищення IL-10 і зниження концентрації γ -IFN. Після терміну лікування із застосуванням базисних засобів рівні IL-2 та IL-4 досягали верхньої межі референтної норми, вміст IL-6 залишився підвищеним, а концентрації γ -IFN та IL-10 дещо збільшилися.

2. У пацієнтів із БА, поєднаною з ІХС, у період загострення БА підвищення прозапальних IL-2, IL-6 було більш суттєвим, проте рівень IL-4 відзначався дещо нижчим, ніж аналогічний у хворих на БА без ІХС. Вміст γ -IFN був значно збільшеним, а IL-10 — нижчим порівняно з нормою та із показником хворих на БА без ІХС.

3. Після проведеного лікування вміст досліджених прозапальних цитокінів IL-2, IL-6, γ -IFN та IL-4 у сироватці крові хворих знижувався, але залишився вищим за референтну норму, а рівень IL-10 суттєво підвищився.

4. Рівні прозапальних цитокінів, що залишилися підвищеними у хворих на БА в поєднанні з ІХС, свідчили про необхідність включення у план лікування засобів, що сприяли б підвищенню ефективності лікування хворих із поєднаною патологією.

Подальші дослідження будуть присвячені вивченню інших патогенетичних механізмів загострення БА, поєднаної з ІХС.

Література

1. Визир, В. А. Особенности нейрогуморальной и провоспалительной активации у больных с сердечной недостаточностью / В. А. Визир, А. Е. Березин [Текст]. — Матер. VIII Нац. конгрессу кардіологів України (м. Київ, 20–22 вересня 2007 р.) // Укр. кардіолог. журн. — 2007. — № 5. — С. 141–142.
2. Волошина, О. В. Th-1 и Th-2-иммунные ответы при разной выраженности коронарного атеросклероза [Текст] / О. В. Волошина, А. Н. Ломаковский, Т. И. Гавриленко. — Матер. VIII Нац. конгрессу кардіологів України (м. Київ, 20–22 вересня 2007 р.) // Укр. кардіолог. журн. — 2007. — № 5. — С. 167.
3. Изменения интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца [Текст] / Ф. Н. Палеев, И. С. Абудеева, О. В. Москалец, И. С. Белокопытов // Кардиология. — 2010. — Т. 50, № 2. — С. 69–72.
4. Иммунологические взаимосвязи при различных вариантах ишемической болезни сердца [Текст] / В. И. Мазуров, В. В. Вебер, С. В. Столов, М. И. Зарайский // Вестник РАМН. — 2005. — Т. 7. — С. 9–14.
5. Коваленко, В. М. Атеросклероз і асоційовані з ним хвороби внутрішніх органів: загальна стратегія профілактики та етапність спеціалізованого лікування [Текст] / В. М. Коваленко // Укр. кардіол. журн. — 2007. — № 5. — С. 8–11.
6. Кузнецова, Л. В. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных бронхиальной астмой [Текст] / Л. В. Кузнецова, А. М. Пилецкий, Т. И. Гавриленко // Лабор. диагностика. — 2001. — № 1. — С. 19–22.
7. Логачева, И. В. Иммуновоспалительные факторы при нестабильной стенокардии, возможность влияния аторвастатина [Текст] / И. В. Логачева, М. О. Казанцева // Кардиология. — 2007. — Т. 47, № 6. — С. 15–20.
8. Мостовой, Ю. М. Бронхиальная астма, ХОЗЛ та серцево-судинні захворювання [Текст] / Ю. М. Мостовой // Здоров'я України. — 2011. — № 3 (256). — С. 30–31.
9. Намазова, Л. С. Роль цитокинов в формировании аллергических реакций у детей // Л. С. Намазова, В. А. Ревакин, И. И. Балаболкин // Педиатрия. — 2000. — № 1. — С. 56–67.
10. Ребров, А. П. Клинико-диагностическое значение активации цитокинов и изменения морфофункциональных параметров сердца у больных с ХСН и возможности коррекции выявленных нарушений симвастином [Текст] / А. П. Ребров, С. Н. Толстов // Кардиология. — 2007. — Т. 47, № 5. — С. 14–18.
11. Фещенко, Ю. И. Бронхиальная астма: современные возможности диагностики и пути достижения контроля [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Здоров'я України. — 2010. — № 2 (червень). — С. 18–20.
12. Чернушенко, Е. Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // Укр. пульмон. журн. — 2003. — № 2. — С. 94–96.
13. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis [Text] / P. Libby, P. M. Ridker, A. Masetti // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 1135–1143.
14. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application in clinical and public practice. A statement for health care professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association [Text] / T. N. Pearson, G. A. Mensah, R. A. Wayne et al. // Circulation. — 2003. — Vol. 107. — P. 499–511.

ЦИТОКИНОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ СОЧЕТАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Л. А. Будовская

Резюме. В статье изучено содержание про- и противовоспалительных цитокинов IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 и γ -интерферона (γ -IFN) у больных бронхиальной астмой и бронхиальной астмой, сочетанной с ишемической болезнью сердца, в период обострения бронхиальной астмы и после курса ее лечения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, цитокины.

CYTOKINE SUPPORT OF BRONCHIAL ASTHMA COMBINED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

L. A. Budovska

Summary. The article examined the content of pro- and anti-inflammatory cytokines IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 and γ -IFN in patients with asthma and bronchial asthma, combined with ischemic heart disease in acute asthma and after the course of treatment.

Key words: asthma, ischemic heart disease, cytokines.