

УДК 616.23/.24-007.271:616-008.811.9/.853.2/4

О. І. Лемко, Д. В. Решетар

ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», м. Ужгород

Особливості цитокинового статусу та активність запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, цитокіни, інтерферони, ендогенна інтоксикація.

Соціальне та економічне значення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) як патології – беззаперечне, оскільки вона є однією з провідних причин швидкого і стабільного погіршення якості життя хворих, зниження та втрати працездатності [17, 21, 22]. Загальновізнана також патогенетична роль хронічного запалення, особливо в аспекті системного запалення, яке розвивається внаслідок впливу шкідливих полютантів і підтримується за рахунок персистенції інфекційного процесу в респіраторному тракті, періодично загострюється і сприяє розвитку та підтриманню порушень імунної системи і прогресуванню захворювання [11, 19–21, 25].

Важливу роль в регуляції як неспецифічного, так і специфічного імунітету відіграють цитокіни, порушення рівнів яких має суттєве значення при запальному процесі, а їх визначення – невід’ємною частиною імунних досліджень [1, 24, 26]. Цитокіни, будучи медіаторами міжклітинних комунікацій, контролюють спрямування імунної відповіді, є багатофункціональними молекулами, що здатні як ініціювати гостру фазу запалення, так і обмежувати його поширення та інтенсивність, а співвідношення основних про- та протизапальних цитокинів може визначати перебіг патологічного процесу в цілому та прогноз захворювання [12, 15, 16]. Тому визначення ролі різних цитокинів, зокрема інтерлейкінів, у формуванні бронхолегеневого запалення має важливе значення для поглиблення уявлень про особливості патогенезу захворювання, розвитку системних ефектів тощо [2, 26].

Суттєве значення мають також фактори, що індукують продукцію цитокинів, серед яких одним із головних є ендотоксин грамнегативної флори, що водночас вважається показником ендогенної інтоксикації [7, 13, 14]. Отримані дані свідчать про опосередковану участь ендотоксину в регуляції активності вродженого і адаптивного імунітету, патогенезі різних аутоімунних і запальних

процесів [14]. Зокрема, результатом впливу ендотоксину на нейтрофіли є не тільки продукція цитокинів, але й активація їх основних ефекторних функцій [18, 23], а при високих його рівнях розвивається депресія антибактеріальної резистентності організму [10].

Метою дослідження було вивчити зміни вмісту основних про- і протизапальних цитокинів та інтерферонів у хворих на ХОЗЛ поза періодом загострення та у взаємозв’язку з тяжкістю перебігу хвороби, а також їх роль в підтримці активності запального процесу при даній патології.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 216 хворих на ХОЗЛ поза періодом загострення віком від 38 до 67 років, які проходили відновлювальне лікування в клініці НПМЦ «Реабілітація». Серед них 92 пацієнти з легким перебігом хвороби, 91 – з ХОЗЛ II стадії та 33 – з тяжким перебігом ХОЗЛ.

Цитокиновий профіль оцінювали за рівнями прозапальних (фактор некрозу пухлин альфа – ФНП- α , інтерлейкін-8 – ІЛ-8) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокинів у сироватці крові, а також за рівнем ІЛ-8 в конденсаті видихуваного повітря (КВП) імуноферментним методом за допомогою тест-систем виробництва ТОВ «Укрмедсервіс» (м. Донецьк) та ТОВ «Цитокин» (м. Санкт-Петербург). Розраховували також співвідношення про- і протизапальних цитокинів у сироватці крові. Вміст інтерферонів α та γ (ІНФ- α та ІНФ- γ) та рівень імуноглобуліну G-антитіл (IgG-антитіл) до ендотоксину визначали у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою тест-систем виробництва ТОВ «Укрмедсервіс» (м. Донецьк).

Для статистичного опису вибірок використовували методи параметричної та непараметричної стандартної статистики варіаційних рядів. Відмінності між відносними частотами встановлювали за t-критерієм Стьюдента.

Показники цитокинового статусу хворих на ХОЗЛ залежно від тяжкості захворювання

Таблиця

Показник	Контрольна група (n = 25)	ХОЗЛ I стадії		ХОЗЛ II стадії		ХОЗЛ III стадії	
		n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m
ФНП-α, пг/мл p ₀ p'	7,91 ± 1,15	90	22,1 ± 0,73 < 0,001 p ₁₋₂ < 0,05	87	24,2 ± 0,57 < 0,001 p ₂₋₃ < 0,05	33	26,8 ± 1,12 < 0,001 p ₁₋₃ < 0,01
IL-8, пг/мл p ₀ p'	16,5 ± 2,09	92	44,5 ± 1,42 < 0,001 p ₁₋₂ < 0,001	91	52,5 ± 1,50 < 0,001	33	50,4 ± 2,60 < 0,001 p ₁₋₃ < 0,05
IL-4, пг/мл p ₀ p'	19,9 ± 1,13	89	38,8 ± 1,30 < 0,001 p ₁₋₂ < 0,2	91	41,6 ± 1,16 < 0,001 p ₂₋₃ < 0,1	33	38,3 ± 1,37 < 0,001
IL-10, пг/мл p ₀	35,9 ± 2,03	86	45,3 ± 1,20 < 0,001	91	44,1 ± 1,34 < 0,01	33	46,6 ± 2,34 < 0,01
ФНП-α + IL-8 IL-4 + IL-10 p ₀ p'	0,65 ± 0,04	86	0,82 ± 0,03 < 0,01 p ₁₋₂ < 0,01	87	0,95 ± 0,03 < 0,001	33	0,97 ± 0,07 < 0,001 p ₁₋₃ < 0,1
ІНФ-γ, пг/мл p ₀ p'	33,1 ± 0,97	68	39,3 ± 0,99 < 0,001 p ₁₋₂ < 0,2	67	41,1 ± 0,85 < 0,001 p ₂₋₃ < 0,2	33	38,0 ± 1,73 < 0,02
ІНФ-γ/IL-4 p ₀ p'	1,83 ± 0,11	68	1,15 ± 0,06 < 0,001 p ₁₋₂ < 0,3	67	1,07 ± 0,04 < 0,001	33	1,05 ± 0,07 < 0,001 p ₁₋₃ < 0,3
ІНФ-α, пг/мл p ₀ p'	15,9 ± 1,03	41	24,9 ± 1,60 < 0,001 p ₁₋₂ < 0,3	42	22,7 ± 1,36 < 0,001	33	24,3 ± 2,11 < 0,001
IL-8 в КВП, пг/мл p ₀	30,8 ± 2,10 (n = 12)	48	99,4 ± 1,18 < 0,001	48	98,5 ± 0,85 < 0,001	–	–
IgG до ендотоксину пг/мл p ₀ p'	14,4 ± 0,57 (n = 14)	53	24,8 ± 1,24 < 0,001	55	26,6 ± 1,34 < 0,001	33	27,1 ± 1,76 < 0,001 p ₁₋₃ < 0,3

Примітки: p₀ – достовірність різниці показників між контрольною групою та хворими; p' – достовірність різниці показників між відповідними групами хворих.

Оцінка різниці середніх вважалася значущою при $p < 0,05$. При виконанні обчислень використано програмний продукт STATISTICA 5.5 (фірма StatSoft, США).

Результати та їх обговорення

Результати проведених досліджень наведено у таблиці. Виявлено, що у всіх обстежених хворих рівень ФНП-α, що являє собою багатфункціональний цитокін із вираженим прозапальним ефектом, є достовірно підвищеним порівняно з контролем.

Слід зазначити, що рівень ФНП-α достовірно зростає відповідно до тяжкості ХОЗЛ ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,05$) і є найвищим при ХОЗЛ III стадії. Таке зростання ФНП-α порівняно з контролем, ймовірно, відображає активацію нейтрофілів і макрофагів, ступінь інфільтрації стінок бронхів [12] та характеризує

інтенсивність запального процесу в цілому, яка має місце й поза періодом загострення. Достовірне зростання ФНП-α при ХОЗЛ III стадії може також підтверджувати більшу вираженість різних форм пошкодження легень, посилення бронхообструктивного синдрому та вказувати на несприятливий перебіг патологічного процесу [15, 27]. Крім того, однією з функцій ФНП-α є індукція NO-синтетази і підвищення синтезу NO, токсична дія якого спрямована на мікроорганізми [4, 11, 15]. Однак підвищена концентрація NO має також виражену прозапальну дію. Отримані результати щодо підвищення рівня ФНП-α у обстежених пацієнтів узгоджуються з отриманими раніше даними про зростання рівнів стабільних метаболітів NO як у сироватці, так і у КВП хворих на ХОЗЛ, рівень яких також наростає при тяжкому перебігу хвороби [3].

Відомо також, що ФНП- α діє як фактор активації макрофагів і нейтрофілів, індукує синтез ІЛ-8 нейтрофілами, моноцитами і лімфоцитами [12, 15]. В свою чергу, ІЛ-8 є найбільш активним хемоатрактантом, який визначає рух нейтрофілів, макрофагів та Т-лімфоцитів у місце пошкодження [8, 15]. До певної межі ця реакція є біологічно доцільною (захисною), оскільки забезпечує надходження до джерела інфекції додаткової кількості ефекторних клітин (нейтрофілів, макрофагів), однак на певному етапі може стати одним із факторів розвитку і підтримки нейтрофільного запалення, зокрема при ХОЗЛ.

У всіх хворих поза періодом загострення виявлено також достовірне зростання рівню ІЛ-8 порівняно з контролем як у сироватці крові, так і у КВП (табл. 1). Причому рівень ІЛ-8 у сироватці крові хворих із легким перебігом ХОЗЛ є достовірно нижчим, ніж при ХОЗЛ II та III стадії. Водночас у КВП хворих на ХОЗЛ I стадії ІЛ-8 зростає більш суттєво (у 3,2 рази проти 2,6 рази – в сироватці) і не відрізняється від такого при ХОЗЛ II стадії, що підтверджує високу інтенсивність запалення в бронхах уже при легкому перебігу хвороби, яка зберігається й у фазу ремісії та вказує на більшу інформативність досліджень КВП.

Рівні протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10 також є достовірно підвищеними порівняно з нормою (табл. 1), що можна розцінювати як активацію цитокінової системи в цілому. Однак якщо рівні ІЛ-4, який значною мірою протидіє ІЛ-8 та ФНП- α , зростають в 1,9–2,0 рази проти контролю, то продукція ІЛ-10, який діє як інгібітор більшості цитокінів, збільшується тільки у 1,2 рази. Доречно відмітити, що рівень ФНП- α зростає у 2,7–3,3 рази проти контролю залежно від тяжкості хвороби, а продукція ІЛ-8 збільшується у 2,6–3,1 рази відповідно. Тобто, темпи зростання синтезу досліджуваних прозапальних цитокінів значно переважають над такими у протизапальних цитокінів, що, без сумніву, є важливим фактором прогресування запального процесу.

Слід також зауважити, що рівень ІЛ-4 має тенденцію до підвищення у хворих з помірним перебігом хвороби як порівняно із ХОЗЛ I стадії, так і проти ХОЗЛ III стадії. Ймовірно, наростання активності запального процесу, зокрема продукції ФНП- α та ІЛ-8, зумовлює наростання синтезу антагоністичного до них ІЛ-4, однак при ХОЗЛ III стадії спостерігається певна декомпенсація цього процесу (певне виснаження цитокін-продукуючої здатності клітин-продуцентів ІЛ-4, тобто Т-хелперів 2-го типу). При цьому продукція ІЛ-4 знижується до рівня хворих з легким перебігом ХОЗЛ, що, можливо, також є одним із факторів подальшого прогресування хвороби. Водночас продукція ІЛ-10 не залежить суттєво від тяжкості перебігу ХОЗЛ, що, ймовірно, також є проявом неадекватної реакції організму на зростання інтенсивності запалення.

Даний тезис знаходить своє відображення і у величині співвідношення про- і протизапальних цитокінів (таблиця). Так, цей показник є достовірно підвищеним проти контролю у всіх обстежених, причому у пацієнтів з ХОЗЛ II та III стадії він є вищим, ніж при легкому перебігу хвороби, що підтверджує патогенетичну роль

наростання синтезу прозапальних цитокінів на фоні недостатньої продукції антагоністичних до них протизапальних цитокінів у розвитку і прогресуванні запального процесу при ХОЗЛ.

Високу інтенсивність запального процесу підтверджують також високі рівні ІНФ- γ , який є головним гуморальним медіатором клітинної відповіді Th_1 -типу, а його головною ефекторною функцією є індукція імунного запалення в місцях реплікації збудника [5, 6]. Він посилює запальну реакцію з участю макрофагів та інших ефекторних клітин. Підвищений рівень ІНФ- γ може також підтверджувати активацію нейтрофілів, оскільки вони містять його запаси. При хронічних захворюваннях ІНФ- γ може провокувати органні порушення, ймовірно, за рахунок участі у формуванні аутоімунних процесів і підвищує чутливість клітин респіраторного тракту до дії ФНП- α та значно стимулює продукцію ІЛ-8 [9, 15].

У всіх обстежених пацієнтів рівні ІНФ- γ у сироватці крові є достовірно вищими за контроль (таблиця), що є свідченням активації імунного запалення і, вірогідно, аутоімунних процесів, хоча його рівні зростають значно менш виражено, ніж продукція ФНП- α або ІЛ-8. Так, рівень ІНФ- γ зростає у 1,2 рази проти норми в той час, як продукція ФНП- α та ІЛ-8 зростає у 2,6–3,3 рази залежно від тяжкості хвороби. Менш виражене підвищення рівня ІНФ- γ , з одного боку, може свідчити про менш значиму його патогенетичну роль у розвитку системних запальних процесів, а з іншого – можливо є відображенням відносної недостатності противірусного захисту при ХОЗЛ. Слід також зауважити, що продукція ІНФ- γ при ХОЗЛ II стадії є дещо більш інтенсивною як порівняно з легким ($p_{1-2} < 0,2$), так і порівняно з тяжким перебігом ХОЗЛ ($p_{2-3} < 0,2$) (таблиця), що вказує на певне виснаження цитокін-продукуючої здатності клітин-продуцентів ІНФ- γ при ХОЗЛ III стадії і, ймовірно, підтверджує певну неадекватність противірусного захисту організму при даній хворобі. Підтвердженням цього служить аналіз розподілу значень ІНФ- γ відносно норми при ХОЗЛ різного ступеня тяжкості (рис. 1). Так, знижені рівні ІНФ- γ при ХОЗЛ I стадії зареєстровано у 16,2 % випадків, при ХОЗЛ II стадії їх кількість скорочується до 6 %, а при ХОЗЛ III стадії – знову зростає до 33,3 % випадків, в той час як значний підйом рівня ІЛ-8 встановлено у всіх хворих при ХОЗЛ II та III ступенів і у 98,9 % пацієнтів з легким перебігом хвороби. Такі коливання продукції ІНФ- γ зумовлюють також зниження величини співвідношення рівнів ІНФ- γ до ІЛ-4 (ІНФ- γ /ІЛ-4) (таблиця), яке у всіх обстежених пацієнтів є достовірно нижчим порівняно з контролем, причому при ХОЗЛ II та III стадії це зниження є більш значимим. Порушення цього співвідношення може свідчити про відносну недостатність Th_1 -клітинної відповіді з переважанням активації Th_2 -клітин.

Достовірно підвищення середніх рівнів зареєстровано також і для ІНФ- α , який зростає у 1,4–1,6 рази порівняно з нормою залежно від тяжкості хвороби (таблиця), причому найвищий його рівень спостерігається при ХОЗЛ I стадії. Однак при аналізі частоти реєстрації низьких, нормальних та підвищених значень ІНФ- α

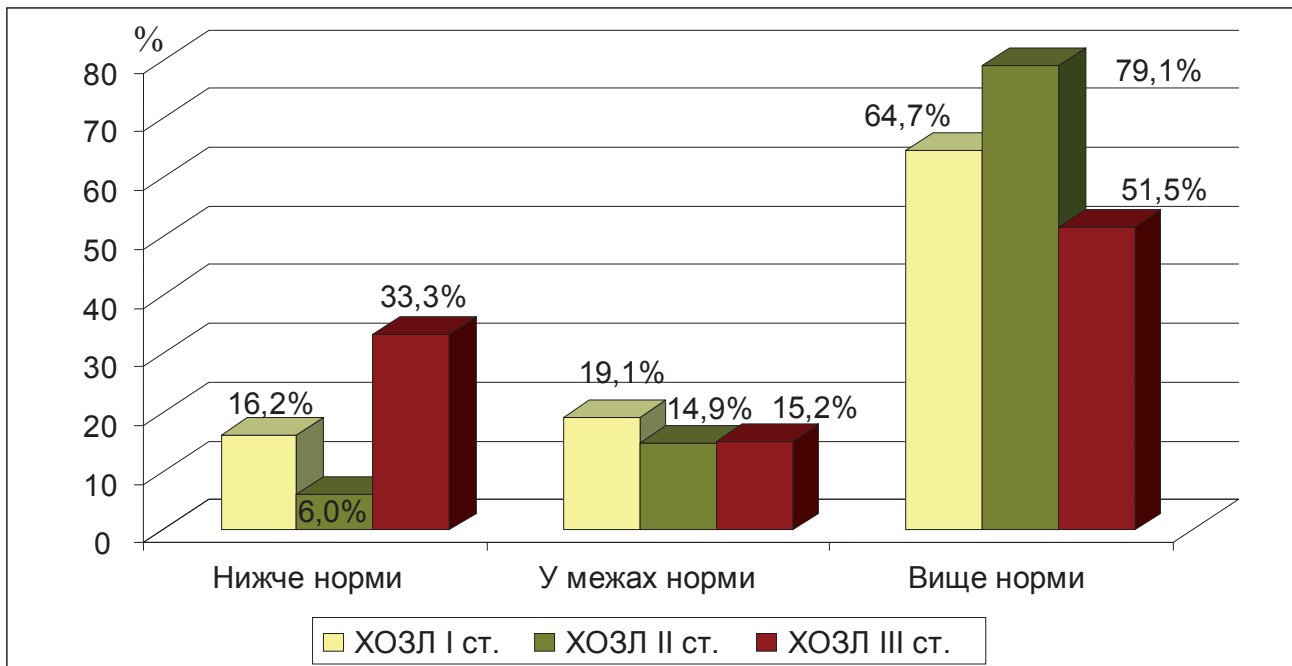


Рис. 1. Розподіл низьких, нормальних та підвищених значень ІНФ- γ у хворих на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості

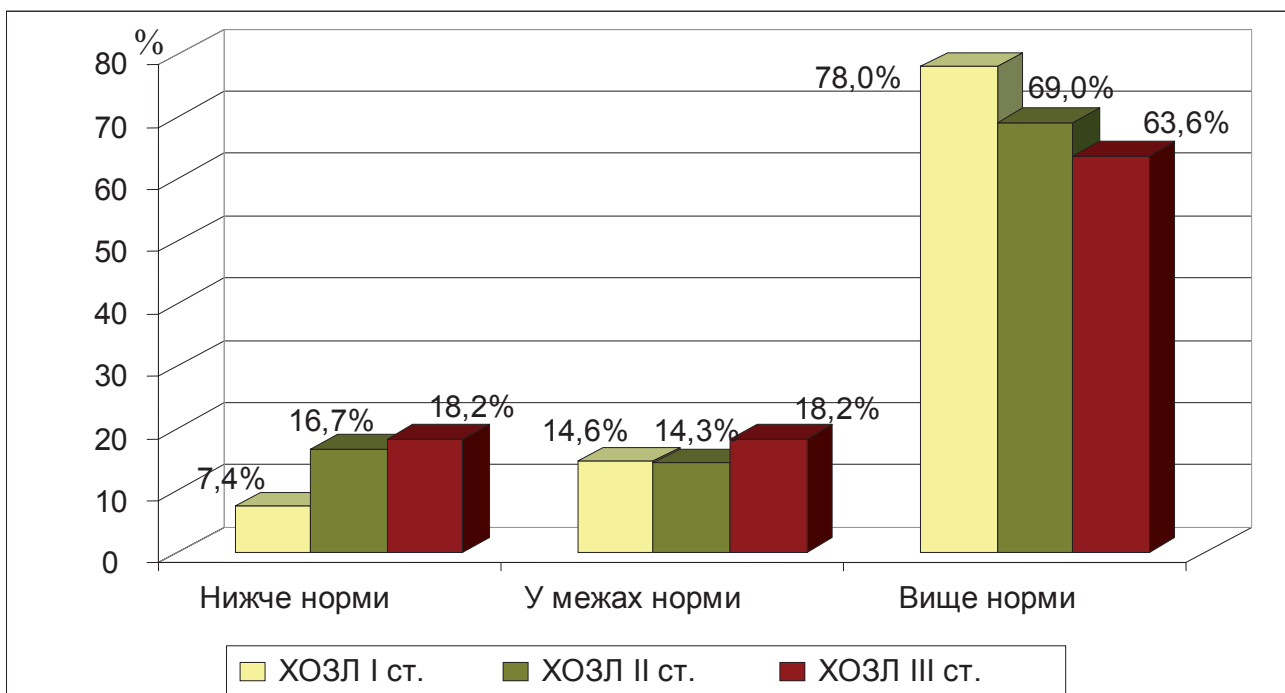


Рис. 2. Розподіл низьких, нормальних та підвищених значень ІНФ- α у хворих на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості

виявлено, що ситуація не є однозначною (рис. 2). Коливання рівнів ІНФ- α в межах норми спостерігається у 14,3–18,2 % випадків незалежно від тяжкості перебігу ХОЗЛ. Зниження продукції ІНФ- α як один із основних проявів неадекватності протівірусного захисту зареєстровано у 7,4 % випадків при легкому перебігу хвороби та 16,7 % і 18,2 % випадків при ХОЗЛ II та III стадії відповідно.

Отже, при помірному і тяжкому перебігу ХОЗЛ поза періодом загострення порушення протівірусного захисту за рівнем ІНФ- α спостерігається у 2,3–2,5 рази часті-

ше, ніж при ХОЗЛ I стадії, причому у хворих на ХОЗЛ III стадії вони поєднуються зі зниженням продукції ІНФ- γ у третини пацієнтів.

Певну роль в оцінці активності запального процесу має також дослідження ендотоксину грамнегативної флори – стимулятора продукції цитокінів і показника ендогенної інтоксикації організму.

Рівень антитіл (IgG) до ендотоксину у хворих на ХОЗЛ поза періодом загострення є достовірно підвищеним (у 1,7–1,9 разу) порівняно з контролем і мало змінюється залежно від тяжкості перебігу хвороби (таблиця).

Так, у хворих на ХОЗЛ III стадії відмічено тільки тенденцію до зростання IgG до ендотоксину порівняно з легким перебігом хвороби. Отже, явища ендогенної інтоксикації, які, з одного боку, є наслідком запального процесу, з іншого — стимулюють його подальше прогресування, проявляються вже при ХОЗЛ I стадії, зберігаються у фазі ремісії та мають тенденцію до наростання при ХОЗЛ III стадії.

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ різного ступеня тяжкості навіть поза періодом загострення спостерігається активація цитокінової системи в цілому, яка проявляється достовірним зростанням у сироватці крові рівнів як прозапальних (ФНП- α , IL-8, ІНФ- γ), так і протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) і супроводжується неадекватним (недостатнім) синтезом інтерферонів у частини пацієнтів.

2. Збільшення рівнів прозапальних ФНП- α та IL-8 у крові (у 2,7–3,3 разу та 2,6–3,1 разу проти контролю відповідно) наростає відповідно до тяжкості перебігу хвороби і проходить на фоні помірного зростання продукції IL-4 у 1,9–2,0 рази та IL-10 у 1,2 разу, причому без суттєвої різниці залежно від тяжкості хвороби, що може бути свідченням виснаження цитокін-продуруючої функції клітин продуцентів IL-4 та IL-10 (Th₂-клітин).

3. Порушення балансу досліджуваних про- і протизапальних цитокінів у крові хворих на ХОЗЛ, яке спостерігається і поза періодом загострення, є проявом неадекватної відповіді організму на запальний процес і вказує на значну патогенетичну роль цього дисбалансу у підтримці і прогресуванні запалення при даній нозології та, ймовірно, слугує основою для розвитку системних запальних ефектів.

4. Активність запального процесу в бронхах (за даними IL-8 в КВП) є більш вираженою, чітко проявляється у фазі ремісії уже при ХОЗЛ I стадії, не відрізняється від такої при ХОЗЛ II стадії та підтверджується високим ступенем ендогенної інтоксикації (за даними рівня IgG-антитіл до ендотоксину), яка тісно пов'язана з активністю запального процесу.

5. Рівень прозапального ІНФ- γ у хворих на ХОЗЛ поза періодом загострення зростає порівняно з контролем незначно (у 1,1–1,2 разу), що може свідчити про менш значиму його роль в розвитку системних запальних процесів. Водночас виявлено суттєві коливання рівнів ІНФ- γ та ІНФ- α , які посилюються з наростанням тяжкості ХОЗЛ і супроводжуються зростанням частки їх низьких значень до 33,3 % та 18,2 % випадків відповідно, що може бути одним із проявів неадекватності противірусного захисту.

Література

1. Березная, Н. М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса [Текст] / Н. М. Березная // Иммунология. — 2006. — № 1. — С. 18–23.
2. Бичкова, С. А. Роль цитокінів в прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / С. А. Бичкова, Н. Г. Бичкова // Імунологія та алергологія. — 2012. — № 1. — С. 149–151.

3. Габор, М. Л. Стабільні метаболіти оксиду азоту і їх корекція під впливом галоаерозольтерапії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / М. Л. Габор, О. І. Лемко, Д. В. Решетар, О. М. Тимканич // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. — К., 2007. — Вип. 16, книга 2. — С. 590–594.

4. Дудка, П. Ф. Клінічні аспекти порушення на рівні опозиційних цитокінів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень [Текст] / П. Ф. Дудка, Д. В. Добрянський, Н. Г. Бичкова // Лік. справа. — 2009. — № 5–6. — С. 27–31.

5. Железнікова, Г. Ф. Роль гамма-інтерферона в іммунопатогенезі інфекцій (обзор літератури) [Текст] / Г. Ф. Железнікова // Клин. лаб. диагностика. — 2008. — № 4. — С. 3–8.

6. Зінчук, О. М. Особливості цитокінової регуляції в хворих на еритемії форми Лайм-бореліозу [Текст] / О. М. Зінчук, В. В. Чоп'як, І. В. Вальчук // Імунологія та алергологія. — 2009. — № 2–3. — С. 88–92.

7. Корреляция уровней эндотоксинемии и фактора некроза опухоли α при различных стадиях хронической сердечной недостаточности [Текст] / Е. Н. Егорова, М. А. Горшкова, М. А. Кузьмина [и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2008. — № 9. — С. 34.

8. Лисенко, Г. І. Цитокіновий дисбаланс у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та можливості його корекції індукторами інтерферону [Текст] / Г. І. Лисенко, Т. О. Ситюк // Укр. пульмон. журн. — 2008. — № 1. — С. 22–25.

9. Насонова, В. А. Нейтрализация интерферона гамма — новое направление в терапии ревматоидного артрита [Текст] / В. А. Насонова, Г. В. Лукина, Я. А. Сигидин // Тер. архив. — 2008. — № 5. — С. 30–37.

10. Патогенетические механизмы и клинические аспекты действия термостабильного эндотоксина кишечной микрофлоры (обзор литературы) [Электронный ресурс] / В. А. Таболин, М. Ю. Яковлев, А. Я. Ильина [и др.] // Инфек. болезни. — 2003. — Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=10858>.

11. Перцева, Т. О. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію / колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна // Укр. пульмон. журн. — 2007. — № 1. — С. 22–26.

12. Победьонна, Г. П. Системні зміни цитокінового гомеостазу у хворих на бронхіальну астму важкого перебігу [Текст] / Г. П. Победьонна // Укр. терапевт. журн. — 2005. — № 2. — С. 49–51.

13. Прилуцький, О. С. Визначення антитіл (імуноглобулінів класу G) до ендотоксину E. Coli у хірургічних хворих з абдомінальними гнійно-септичними ускладненнями [Текст] / О. С. Прилуцький, В. А. Деев, Д. А. Лесніченко // Лаб. диагностика. — 2007. — № 4. — С. 39–41.

14. Рихліцька, К. В. Особливості мікроекології порожнини товстої кишки у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень у літньому віці [Текст] / К. В. Рихліцька, О. В. Білецька, Н. А. Куся // Буков. мед. вісник. — 2008. — № 1. — С. 144–147.

15. Система цитокінов и болезни органов дыхания [Текст] / Б. И. Гельцер, Е. В. Маркелова, Е. В. Просекова, Е. А. Кочеткова // Тер. архив. — 2002. — № 11. — С. 94–99.

16. Тодоріко, Л. Д. Патогенетична характеристика прогресування системного запалення при хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому і старечому віці [Текст] / Л. Д. Тодоріко // Укр. терапевт. журн. — 2010. — № 2. — С. 107–112.

17. Фещенко, Ю. И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмон. журн. — 2010. — № 1. — С. 6.

18. Швыдченко, И. Н. Цитокін-секреторная функция нейтрофильных гранулоцитов [Текст] / И. Н. Швыдченко, И. А. Нестерова, Е. Ю. Синельникова // Иммунология. — 2005. — № 1. — С. 31–34.

19. Яшина, Л. А. Обоснование целесообразности и анализ эффективности комбинированной терапии хронического заболевания легких [Текст] / Л. А. Яшина // Астма та алергія. — 2011. — № 2. — С. 37–41.

20. Circulating CD34+ Cells Are Decreased in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / M. R. Bonsignore, P. Palange, U. Testa [et al.] // Proc. of the Am. Thor. Soc. — 2006. — № 3. — P. 537–538.

21. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) / Global strategy for diagnosis, management and prevention of obstructive pulmonary disease* [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/COLD_Report_2011_Feb21.pdf.

22. *Halpin, D. M. G. Health Economics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* [Text] / D. M. G. Halpin // Proc. of the Am. Thor. Soc. – 2006. – № 3. – P. 227–233.

23. *Lipopolysaccharide – binding protein- and CD14- dependent activation of mitogen-activated protein kinase p38 by lipopolysaccharide in human neutrophils is associated with priming of respiratory burst* [Text] / S. R. Yan, W. Al-Hertani, D. Byers, R. Bortolussi // Infect. and Immun. – 2002. – Vol. 70. – P. 4068–4074.

24. *Rennard, S. I. Chronic obstructive pulmonary disease. Linking outcomes and pathobiology of disease modification* [Text] / S. I. Rennard // Proc. of the Am. Thor. Soc. – 2006. – № 3. – P. 276–280.

25. *Sethi, S. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease* [Електронний ресурс] / S. Sethi, T.F. Murphy // The New Eng. J. of Med. – 2008. – Vol. 27. – Режим доступу : <http://content.nejm.org/cgi/content/tull/359/22/2355>.

26. *Systemic biomarker pattern in different chronic obstructive pulmonary disease phenotypes independent of smoking status* [Text] / S. A. Patel, A. M. K. Choi, Zhang Yingze [et al.] // Proc. of Am. Thor. Soc. – 2006. – № 3. – P. 551.

27. *The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor – alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease* [Text] / N. Takabatake, H. Nakamura, S. Abe [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 1179–1184.

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И АКТИВНОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

О. И. Лемко, Д. В. Решетар

Резюме. *Обследовано 216 больных с хроническим обструктивным заболеванием легких вне периода обострения. Исследованы уровни провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, интерферонов α и γ (ИНФ- α и ИНФ- γ), уровень IgG-антител к эндотоксину грамотрицательной флоры в сыворотке крови, а также уровень ИЛ-8 в конденсате выдыхаемого воздуха. Выявленный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов нарастает соответственно тяжести течения болезни. Повышение активности воспаления в бронхах четко выражено уже при хроническом обструктивном заболевании легких I стадии в фазе ремиссии и подтверждается высоким уровнем эндогенной интоксикации. Нарушения противовирусной защиты обнаружены у 18,2–33,3 % больных.*

Ключевые слова: *хроническое обструктивное заболевание легких, цитокины, интерфероны, эндогенная интоксикация.*

PECULIARITIES OF THE CYTOKINE STATUS AND INFLAMMATORY ACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

O. I. Lemko, D. V. Reshetar

Summary. *216 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the period after exacerbation were examined. The levels of proinflammatory (TNF α , IL-8) and antiinflammatory (IL-4, IL-10) cytokines, interferon α and γ (INF- γ and INF- α), level of IgG-antibodies to the endotoxin of gram-negative flora in the serum and the level of IL-8 in exhaled breath condensate were studied. The revealed disbalance of pro- and antiinflammatory cytokines increases according to the severity of the disease. The high inflammation activity in the bronchi is already distinct in remission of the mild COPD and is confirmed by the high level of endogenous intoxication. Disturbances of antiviral protection are found in 18,2–33,3 % of patients.*

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, cytokines, interferons, endogenous intoxication.*