

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 В ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

**Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотиллов Б.А., Типикин В.А.,
Баранова Н.И.**

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

Резюме. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является социально значимым заболеванием. В основе ХОБЛ лежит хронический воспалительный процесс респираторного тракта, определяющий неуклонное прогрессирование обструкции бронхов. Актуальной современной проблемой является изучение роли цитокинов в иммунопатогенезе ХОБЛ. Биологические медиаторы определяют местное, системное воспаление и патофизиологические эффекты внесистемных проявлений патологического процесса. В работе проведено изучение спонтанной и индуцированной продукции цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 лейкоцитами крови у больных хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелого и тяжелого течения вне обострения. Показано, что ведущая роль в формировании воспалительного процесса при ХОБЛ принадлежит цитокинам IL-6, IL-8. Установлено, что у пациентов наблюдалось значимое повышение как спонтанной, так и индуцированной продукции IL-6, IL-8 ($p < 0,05$). Индуцированная продукция цитокинов в большей степени отражает резервные возможности иммунокомпетентных клеток в ответ на действие патогенного фактора. С IL-6, IL-8 в первую очередь связано формирование нейтрофильного типа воспаления, выражающегося в активации гранулоцитов, прежде всего нейтрофилов, в ответ на токсические (в частности, курение) и бактериальные патогены. Полученные результаты отражают тип и интенсивность воспаления дыхательных путей у больных хронической обструктивной болезнью легких и его персистирующее течение.

Высокие значения изучаемых цитокинов подтверждают их роль в ремоделировании бронхов и вносят свой вклад в необратимость обструкции при данной патологии. Выявлена взаимосвязь спонтанной и индуцированной продукции изучаемых цитокинов с клиническими показателями течения заболевания. У пациентов с высокими значениями спонтанной и индуцированной продукции IL-6, IL-8 отмечено статистически значимое повышение частоты рецидивов ХОБЛ (более 2 в течение года, $p < 0,05$) и наблюдались низкие значения $ОФВ_1$ ($p < 0,05$). Возможно, это связано с персистирующим течением нейтрофильного воспаления респираторного тракта и прогрессирующей обструкцией бронхов. IL-6 и IL-8 вносят значимый вклад в патогенетические механизмы, определяя клиническое течение хронической обструктивной болезни легких, и могут служить маркерами тяжести патологического процесса. Несомненно, иммунные механизмы патологического воспаления при ХОБЛ слож-

Адрес для переписки:

Трушина Елена Юрьевна
Пензенский институт усовершенствования врачей
440005, Россия, г. Пенза, Военный городок, корп. 205, 18.
Тел.: 8 (953) 024-14-17.
E-mail: trushina.lena@mail.ru

Address for correspondence:

Trushina Elena Yu.
Penza Institute for Postgraduate Education of Physicians
440005, Russian Federation, Penza, Voenny Gorogok,
bldg 205, apt 18.
Phone: 7 (953) 024-14-17.
E-mail: trushina.lena@mail.ru

Образец цитирования:

Е.Ю. Трушина, Е.М. Костина, Б.А. Молотиллов, В.А. Типикин, Н.И. Баранова «Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 89-98.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-89-98

© Трушина Е.Ю. и соавт., 2019

For citation:

E. Yu. Trushina, E. M. Kostina, B. A. Molotilov, V. A. Tipikin, N. I. Baranova "Role of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 cytokines in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 89-98.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-89-98

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-89-98

ны и многогранны. Изучение роли и значимости индуцированной продукции ведущих цитокинов поможет врачу в определении выбора и продолжительности необходимой терапии. Персонализированный подход к терапии больных с ХОБЛ определяется фенотипом патологии, типом, выраженностью и интенсивностью воспаления.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, цитокины, ОФВ₁, эозинофильный тип воспаления, нейтрофильный тип воспаления

ROLE OF IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 CYTOKINES IN THE IMMUNOPATHOGENESIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Trushina E.Yu., Kostina E.M., Molotilov B.A., Tipikin V.A.,
Baranova N.I.

Penza Institute for Postgraduate Education of Physicians, Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is socially significant disease. COPD is based on chronic inflammatory process of respiratory tract, which determines steady progression of the bronchial obstruction. Studies of the role of cytokines in immune pathogenesis of COPD are of crucial importance. The biological mediators determine local, systemic inflammation, and pathophysiological effects of extra-systemic pathological manifestations. In this work, we studied spontaneous and induced production of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 cytokines by blood leukocytes from the patients with moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease, beyond the exacerbation phase. It is shown that the evident role in formation of the inflammatory process in COPD belongs to the IL-6, IL-8. We have found a significant increase in both spontaneous and induced production of IL-6 and IL-8 ($p < 0.05$) in the patients. Induced production of cytokines strongly suggests the reserve capabilities of immunocompetent cells in response to the pathogenic factor. Neutrophilic type of inflammation, manifesting as activation of granulocytes, mostly, neutrophils, in response to toxic agents (in particular, smoking) and bacterial pathogens, is primarily associated with IL-6 and IL-8. These results reflect the type and intensity of respiratory tract inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its persistent course.

High levels of the studied cytokines confirm their role in bronchial remodeling and contribute to irreversibility of bronchial obstruction in this disorder. The relationship between spontaneous and induced production of the studied cytokines and the clinical indices of the disease course has been shown. Statistically significant increase between frequency of COPD recurrences (more than 2 times pro year, $p < 0.05$), and low FEV₁ values ($p < 0.05$) were observed in patients with high values of spontaneous and induced production of IL-6 and IL-8. It may be associated with persistent course of neutrophilic inflammation of respiratory tract and progressive bronchial obstruction. IL-6 and IL-8 significantly contribute to pathogenetic mechanisms, determining the clinical course of COPD and may serve as markers of severity in this disorder. Certainly, the immune mechanisms of pathological inflammation in COPD are complex and multifaceted. Studies of clinical significance of induced cytokine production will help the physician when determining type and duration of treatment. Personalized approach to the therapy of patients with COPD depends on the phenotype of pathology, pattern, severity and intensity of inflammation.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, COPD, cytokines, FEV₁, eosinophilic inflammation, neutrophilic inflammation

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока и хроническим воспалением респираторного трак-

та [20]. По прогнозам Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2016, заболеваемость ХОБЛ с каждым годом продолжает увеличиваться. Изучению патогенетических механизмов ХОБЛ посвящено множество исследований. Тем

не менее многие патогенетические вопросы формирования и прогрессирования хронического воспалительного процесса респираторного тракта при ХОБЛ остаются дискуссионными.

Важную роль в патогенезе воспаления респираторного тракта при ХОБЛ играет состояние иммунной реактивности организма. Иммунные изменения в первую очередь связаны с активацией и увеличением количества нейтрофилов, макрофагов, CD8⁺T-лимфоцитов [18]. Механизм воспаления дыхательных путей при ХОБЛ значительно отличается от такового при бронхиальной астме, определяя особенности клинического течения, типа воспаления и ответа на проводимую терапию.

Ключевыми цитокинами в развитии и поддержании хронического воспаления дыхательных путей при ХОБЛ являются такие медиаторы, как интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухолей α (TNF α) и интерлейкин-6 (IL-6). Цитокины являются белковыми медиаторами, синтезируемыми различными иммунокомпетентными клетками (лимфоцитами, моноцитами, гранулоцитами, эндотелиоцитами и другими) в ответ на внедрение патогенов в организм, в первую очередь вирусов, бактерий, токсинов. Цитокины имеют широкий спектр биологической активности и способствуют межклеточным взаимодействиям при иммунном и воспалительном ответе. Они выполняют функции медиаторов иммунной системы, регулируют силу, продолжительность иммунного ответа, определяют тип и интенсивность воспалительного процесса [9, 14].

IL-6 синтезируется T- и B-лимфоцитами, макрофагами и другими клетками, играя ключевую роль в развитии воспаления как системного, так и местного. Однако IL-6 является не только маркером воспаления дыхательных путей, но и предиктором потенциального повреждения эпителия легких, что приводит к ремоделированию бронхиального дерева и потере эластичности эпителиальной ткани [21, 22]. Данный феномен играет значимую роль в развитии эмфиземы легких и прогрессированию патофизиологических процессов у больных с ХОБЛ.

IL-8 является одним из основных провоспалительных хемокинов, синтезируемых нейтрофилами, моноцитами, макрофагами и эндотелиоцитами [6, 9]. IL-8 обладает мощной хемоаттрактивной активностью в отношении нейтрофилов. IL-8 выступает на защиту организма от различных патогенных факторов, в первую очередь инфекционного генеза, привлекая в очаг воспаления нейтрофилы [16]. Это приво-

дит к развитию нейтрофильного типа воспаления дыхательных путей при ХОБЛ [6].

Интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-10 (IL-10) являются ведущими в формировании CD4⁺ типа иммунореактивности, тем самым определяя совершенно другой характер воспаления [2]. Несмотря на то, что данным цитокинам определяется ведущее значение в формировании воспаления респираторного тракта при бронхиальной астме, они могут также вносить свой вклад и в патогенез воспалительного ответа при ХОБЛ. Формирование CD4⁺ типа иммунного ответа имеет важное значение в развитии эозинофильного типа воспаления в ткани респираторного тракта, формируя эозинофильный фенотип ХОБЛ [19]. Кроме того, IL-4 активирует выработку факторов роста, которые способствуют формированию ремоделирования дыхательных путей [3].

В работе И.С. Абдурахмановой и соавт. было выявлено повышение уровня цитокинов IL-6, IL-8 и снижение концентрации IL-4, как спонтанной, так и индуцированной продукции ($p < 0,05$), в сыворотке крови больных с тяжелым течением ХОБЛ. По мнению авторов, выявленный дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов является отрицательным прогностическим фактором, свидетельствующим о нарушении регуляторной функции цитокинов, что способствует поддержанию воспалительного процесса в дыхательных путях у больных ХОБЛ [1].

В другом исследовании показано, что значения IL-8 и других цитокинов (TNF α , гамма-интерферона) в мокроте, смывах из бронхов, жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) и сыворотке крови у больных ХОБЛ сохраняются высокими на разных стадиях заболевания. Наибольший уровень IL-8 в сыворотке крови был отмечен в третью стадию заболевания и составил $28,69 \pm 2,92$ пг/мл ($p < 0,005$), однако, авторами отмечено снижение значений изучаемого цитокина в сыворотке крови к четвертой стадии болезни — $16,2 \pm 1,04$ пг/мл ($p < 0,005$). По мнению авторов, возможно, это связано с применением системных и топических стероидов у больных, в том числе для купирования обострения [7].

Также, по данным литературы, при изучении интерлейкина-1 β (IL-1 β), IL-6 и TNF α в сыворотке крови у больных ХОБЛ с нормальным и повышенным систолическим давлением в легочной артерии установлена взаимосвязь высокого уровня IL-6, TNF α и повышенного давления в легочной артерии, что свидетельствовало о более тяжелом течении заболевания [10]. Данный факт

корреляции высоких значений IL-6 и IL-8 в сыворотке крови больных и тяжести течения ХОБЛ подтвердили в своих работах и другие исследователи [15], с этим же связывают и увеличение риска смертности [17].

Кроме того, выявлено наличие обратной корреляции между содержанием цитокинов IL-8 ($r = -0,64$) и IL-1 β ($r = -0,53$) в ЖБАЛ и значением ОФВ₁ у больных среднетяжелого и тяжелого течения ХОБЛ вне обострения. Авторы отметили, что нарушение соотношения провоспалительных (IL-8, IL-1 β) и противовоспалительных цитокинов (IL-10, TNF α) способствует прогрессированию хронического воспалительного процесса при ХОБЛ даже в период ремиссии [11].

При изучении ХОБЛ профессионального генеза различной степени тяжести так же отмечались повышенные значения IL-6 и IL-8 в сыворотке крови больных относительно здоровых лиц ($p < 0,05$). Вместе с тем достоверных данных по уровням IL-1 β , IL-4 и TNF α ($p < 0,05$) в исследовании получено не было. В связи с этим авторы сделали вывод, что респираторное воспаление в периоде стабильной фазы болезни выражено слабо и мало зависит от степени обструктивных нарушений [4].

Встречаются и другие работы, в которых выявлено повышение уровня IL-4 у больных с ХОБЛ в сыворотке крови. Уровень IL-4 составил 403 ± 11 пг/мл у больных ХОБЛ в период обострения ($p < 0,05$) в сравнении с значениями 200 ± 25 пг/мл, полученными у пациентов в период ремиссии [13]. В исследовании А.В. Ефремова и соавт. при проведении сравнительного анализа содержания цитокинов в крови в зависимости от стадии заболевания было обнаружено повышение уровня изучаемых цитокинов, в том числе IL-4, у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ [8]. В данном аспекте остается много дискуссионных вопросов о роли и значимости IL-4, IL-10 в формировании воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ.

Несомненно, изучение роли цитокинов в патогенезе ХОБЛ является актуальной современной проблемой. Большая часть исследовательских работ проводилась по изучению уровня цитокинов в сыворотке крови. Изучение медиаторов в БАЛЖ в реальной клинической практике затруднено и трудоемко. Современный научный интерес представляет изучение спонтанной и индуцированной продукции цитокинов как резервной возможности иммунокомпетентных клеток. Кроме того, индуцированная продукция изучаемых медиаторов, на наш взгляд, может более точно отражать характер и интенсивность воспали-

ния в ответ на действие патогенов и при данной патологии.

Цель исследования – изучить уровень спонтанной и индуцированной продукции IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 лейкоцитами крови у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

Обследовано 50 больных с диагнозом ХОБЛ, из них мужчин было 37 (74%), женщин – 13 (26%) человек. Контрольную группу составили 17 человек практически здоровых лиц без диагноза ХОБЛ и факторов риска сходного возраста. Все больные прошли полное клинико-лабораторное обследование в соответствии со стандартами обследования больных с ХОБЛ на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница № 4» г. Пензы. Средний возраст обследованных составил 59,50 лет. Критерии включения в исследование: больные с диагнозом ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения (GOLD 2016) вне обострения, возраст больных от 40 до 65 лет, индекс курящего более 10 пачек/лет, информированное согласие испытуемых. Критерии исключения: легкая и крайне тяжелая степень тяжести ХОБЛ; психические заболевания; туберкулез любой локализации в активной фазе и в анамнезе; тяжелые и декомпенсированные заболевания печени и почек, сердечно-сосудистой системы; тяжелое и декомпенсированное течение эндокринных заболеваний, включая сахарный диабет; аутоиммунные заболевания; онкологические заболевания; беременность и период лактации; нежелание участвовать в исследовании. Функция внешнего дыхания (ФВД) изучалась при помощи спирометра MicroLab (Англия) с определением объема форсированного выдоха в секунду (ОФВ₁, %, л), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ, %, л), модифицированного индекса Тиффно (ИТ = ОФВ₁/ФЖЕЛ, %), в соответствии с требованиями ATS (American Thoracic Society – Американское торакальное общество). Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями и согласительным документом GOLD 2016 [20].

Исследование спонтанной и индуцированной продукции IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 проведено в Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ПИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (заведующая ЦНИЛ – доцент, д.б.н. Баранова Н.И.). Материалом для исследования служили супернатант спонтанной и фитогемагглютинин (ФГА)-индуцированной продукции клеток больных ХОБЛ и здоровых лиц. Для оценки спонтанной

и ФГА-индуцированной продукции цитокинов был проведен тест *ex vivo* [12]. Определение концентрации ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в супернатанте спонтанной и ФГА-индуцированной продукции клеток иммунной системы осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи тест-систем «Интерлейкина-4-ИФА-Бест», «Интерлейкина-6-ИФА-Бест», «Интерлейкина-8-ИФА-Бест», «Интерлейкина-10-ИФА-Бест» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 на персональном компьютере. При сравнении групп между собой использовали критерий Манна–Уитни. Показатели представлены в виде медианы (Me) и квартилей ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Исследование взаимосвязи между изучаемыми показателями проводилось с помощью метода корреляционного анализа по Спирмену с вычислением коэффициента корреляции (r). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По степени тяжести больные были распределены следующим образом: со среднетяжелым течением – 21 (42%), тяжелым – 29 (58%) человек. Индекс курильщика составил – 47,50 пачек/лет. У 37 (74%) пациентов ХОБЛ протекал с выраженными клиническими симптомами. ФВД различалась у больных и определяла степень тяжести обструкции. Среднее значение ОФВ₁ составило 37,50% (1,02 л), ФЖЕЛ – 48,00% (1,58 л), ИТ – 66,00%.

В ходе работы при изучении уровня цитокинов у больных с ХОБЛ были получены следующие результаты (табл. 1).

Значимых изменений уровня ИЛ-4 и ИЛ-10 как спонтанной, так и индуцированной продукции между больными ХОБЛ и контрольной группой выявлено не было ($p > 0,05$).

По ИЛ-6 выявлены отличия как по спонтанной, так и по индуцированной продукции у больных с ХОБЛ в сравнении с группой контроля. Спонтанная продукция ИЛ-6 у больных ХОБЛ

ТАБЛИЦА 1. ЗНАЧЕНИЯ СПОНТАННОЙ И ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 ЛЕЙКОЦИТАМИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. VALUES OF BLOOD LEUKOCYTES' SPONTANEOUS AND INDUCED PRODUCTION OF IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 CYTOKINES IN PATIENTS WITH COPD AND HEALTHY SUBJECTS, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Цитокины, пг/мл Cytokines, pg/ml	Контрольная группа Control group n = 17	ХОБЛ COPD n = 50
ИЛ-4 (спонт.**) IL-4 (spont.**)	0 (0-0)	0 (0-0)
ИЛ-4 (инд.***) IL-4 (ind.***)	16,1 (8,4-25,6)	9,6 (2,4-21,6)
ИЛ-6 (спонт.) IL-6 (spont.)	54,1 (27,9-94,4)	293,3* (170,2-370,5)
ИЛ-6 (инд.) IL-6 (ind.)	9844 (9840-9849)	9886* (9860-9912)
ИЛ-8 (спонт.) IL-8 (spont.)	427,4 (387,0-450,5)	587,1* (586,0-587,4)
ИЛ-8 (инд.) IL-8 (ind.)	6014 (5786-6068)	9022* (9002-9044)
ИЛ-10 (спонт.) IL-10 (spont.)	3,19 (2,40-7,50)	3,01 (2,30-9,40)
ИЛ-10 (инд.) IL-10 (ind.)	130,31 (105,60-145,20)	129,03 (96,80-155,50)

Примечание. * – статистически значимое различие показателей между группами больных ХОБЛ и контрольной группой (тест Манна–Уитни, $p < 0,05$); ** спонт. – содержание цитокинов в супернатанте при спонтанной продукции клетками; *** инд. – содержание цитокинов в супернатанте при ФГА-индуцированной продукции клетками.

Note. *, statistically significant difference between the COPD patients group and the control group (Mann–Whitney test, $p < 0.05$); ** spont., the content of cytokines in the supernatant during spontaneous cells production; *** ind., the content of cytokines in the supernatant during PHA-induced cells production.

составила 293,30 пг/мл, что в 4 раза выше в сравнении с результатами, полученными у здоровых лиц ($p < 0,05$). Индуцированная продукция ИЛ-6 у больных с ХОБЛ также значимо различалась в сравнении со здоровыми донорами и составила 9886,00 пг/мл ($p < 0,05$).

Аналогичные данные получены и по ИЛ-8. У больных ХОБЛ отмечено повышение как спонтанной, так и индуцированной продукции ИЛ-8. Спонтанная продукция ИЛ-8 у больных ХОБЛ составила 587,10 пг/мл в сравнении с данными здоровой группы 427,40 пг/мл ($p < 0,05$). Индуцированная продукция ИЛ-8 была в 1,5 раза выше в группе больных ХОБЛ в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,05$).

Выявлена обратная корреляционная взаимосвязь показателей $ОФВ_1$ и значений спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-6 и ИЛ-8 ($p < 0,05$) (рис. 1). У пациентов с низкими зна-

чениями $ОФВ_1$ отмечены более высокие уровни как спонтанной, так и индуцированной продукции ИЛ-6 ($r = -0,3165, -0,4319$) и ИЛ-8 ($r = -0,4258, -0,4957$) соответственно ($p < 0,05$).

При сопоставлении значений цитокинов и клинического течения ХОБЛ (клинических симптомов, частоты обострения) получена значимая взаимосвязь с частотой рецидивов ХОБЛ (более 2 в течение года, $p < 0,05$).

Обсуждение

Отсутствие изменений продукции спонтанной и индуцированной продукции цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 у больных ХОБЛ может быть связано с тем, что данные цитокины не имеют ведущего значения в патогенезе воспаления при ХОБЛ, особенно в период ремиссии. Иммунопатологические изменения при ХОБЛ в меньшей степени затрагивают $CD4^+$ тип иммунного ответа,

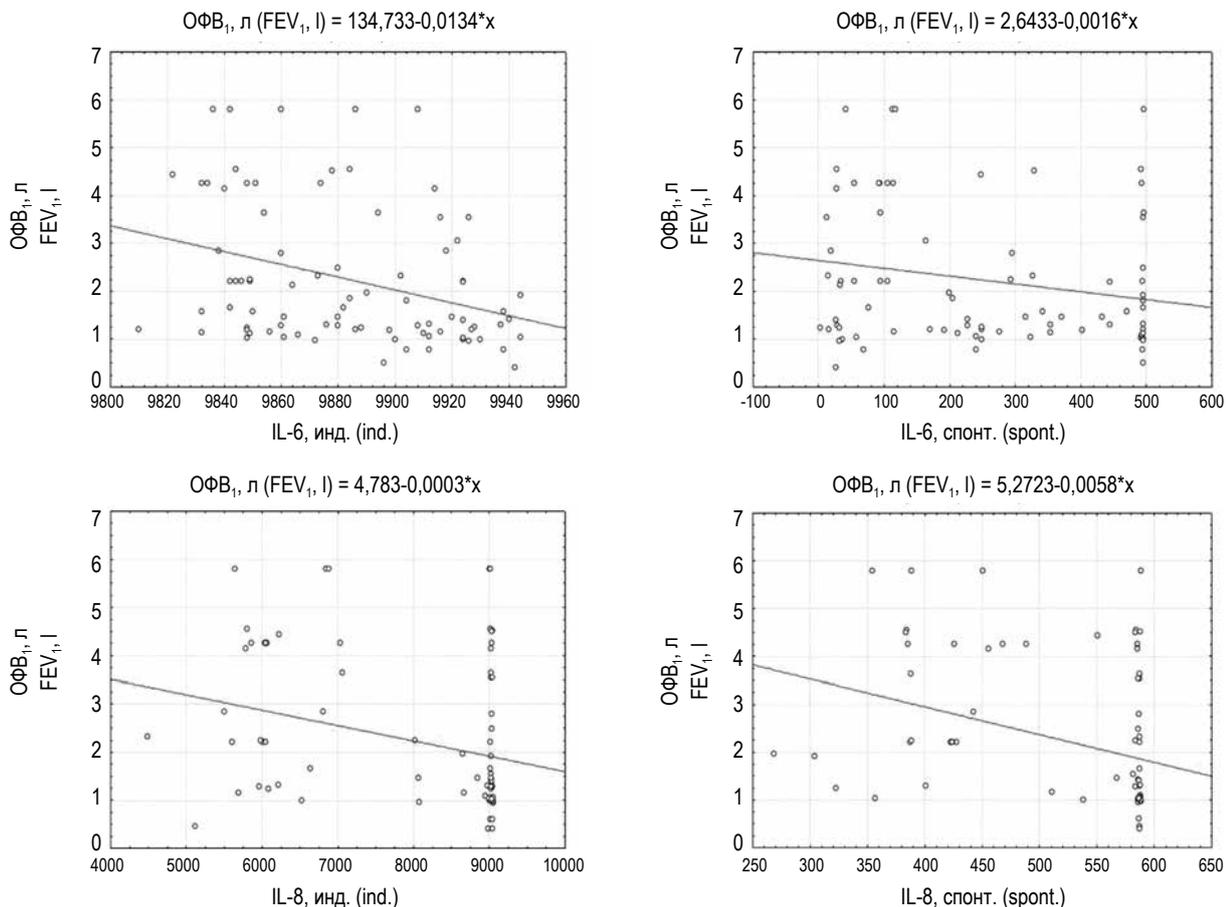


Рисунок 1. Корреляционные зависимости значений $ОФВ_1$ (л) и уровня спонтанной и индуцированной продукции цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 (пг/мл) лейкоцитами крови у больных ХОБЛ

Примечание. спонт. – содержание цитокинов в супернатанте при спонтанной продукции клетками; инд. – содержание цитокинов в супернатанте при ФГА-индуцированной продукции клетками.

Figure 1. Correlation between the FEV₁ (l) values and the level of spontaneous and induced production of IL-6, IL-8 (pg/ml) cytokines by blood leukocytes in patients with COPD

Note. spont., the content of cytokines in the supernatant during spontaneous cells production; ind., the content of cytokines in the supernatant during PHA-induced cells production.

что находит отражение в результатах, полученных другими исследователями. Эозинофильный тип воспаления при ХОБЛ встречается реже, чем нейтрофильный.

Сохранение высоких значений спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-6 указывает на персистенцию воспаления, несмотря на купирование обострения. Именно с ИЛ-6 связывают выработку белков острой фазы воспаления и влияние на ремоделирование бронхов, за счет повреждения эпителия дыхательных путей. В свою очередь нейтрофилы являются основными объектами ИЛ-6 в легких, что может делать ИЛ-6 потенциально ключевым медиатором в патогенезе нейтрофильного воспаления респираторного тракта.

Полученные результаты уровня ИЛ-8 также указывают на выраженность воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ и его персистирующее течение. С ИЛ-8 в первую очередь связывают активацию гранулоцитов, прежде всего нейтрофилов, в ответ на токсические (в частности, курение) и бактериальные патогены. Таким образом, учитывая патофизиологические эффекты ИЛ-6 и ИЛ-8, можно полагать, что они играют значимую роль в формировании нейтрофильного типа воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ. Нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей преобладает у большинства пациентов с ХОБЛ, что, несомненно, нужно учитывать при выборе метода терапии. В данном случае можно предположить, что ведущую роль в иммунопатогенезе ХОБЛ играет CD8⁺ тип иммунного реагирования [18]. Применительно к клинической ситуации, пациентам с ХОБЛ в данном случае будет целесообразным проведение терапии бронхолитиками и антибактериальными препаратами. Назначение ингаляционных глюкокортикостероидов в режиме постоянной терапии не только будет неэффективным, но может привести к нежелательным побочным эффектам, в частности к развитию инфекционных осложнений (пневмонии). Аналогичное мнение и результаты приводятся в других отечественных и зарубежных исследовательских работах [20].

При анализе клинического течения ХОБЛ наблюдали следующую тенденцию: у больных с высокими значениями как спонтанной, так индуцированной продукции ИЛ-8 отмечали чаще эпизоды обострения заболевания (более 2 в течение года, $p < 0,05$). Кроме того, выявленная связь между высокими уровнями спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-6 и ИЛ-8 и низкими значениями ОФВ₁. В связи с этим 11 (22%) больным были назначены пероральные глюкокорти-

костероидные препараты (преднизолон в дозе 30 мг в течение 14 дней), из них 9 человек (18%) дополнительно получали антибактериальную терапию. Это позволило уменьшить выраженность клинических симптомов, повысить контроль заболевания, улучшить клиническое течение ХОБЛ.

Интересным фактом было то, что у 5 (10%) пациентов выявлены низкие значения ИЛ-8 как по спонтанной, так и индуцированной продукции (данные пациенты имели тяжелое течение ХОБЛ с частыми обострениями и выраженными клиническими симптомами). Возможно, снижение уровня в первую очередь индуцированной продукции ИЛ-8 является прогностически неблагоприятным, так как снижается противоинфекционная защита организма и начинают преобладать процессы деструкции легочной ткани (эмфизема, бронхолит, необратимая обструкция).

Заключение

Воспаление при ХОБЛ носит иммунный характер с вовлечением в патофизиологический процесс различных цитокинов, в том числе ИЛ-6, ИЛ-8. Для больных ХОБЛ характерно повышение спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-6, ИЛ-8 даже в период ремиссии заболевания. Наблюдается различное соотношение про- и противовоспалительных цитокинов как в период обострения заболевания, так и в ремиссию. С повышением продукции ИЛ-6 и ИЛ-8 могут быть связаны процессы ремоделирования бронхов и развитие необратимой обструкции, что также является важным фактором патогенеза ХОБЛ. Продукция цитокинов определяет не только активность воспалительного процесса, но и его тип, определяя фенотип патологии (нейтрофильный фенотип ХОБЛ, эозинофильный фенотип ХОБЛ). Индуцированная продукция цитокинов отражает функциональную резервную возможность иммунокомпетентных клеток на воздействие патогенов (курения, бактерий, вирусов), тем самым данный метод изучения цитокинов может более точно отражать тип, характер и выраженность воспаления дыхательных путей у больных ХОБЛ. Цитокины вносят свой вклад в клиническое течение заболевания в ответ на проводимую терапию, что, несомненно, следует учитывать при выборе метода лечения пациентов с ХОБЛ. Дальнейшее изучение продукции цитокинов позволит более точно определить иммунные механизмы формирования ХОБЛ и персонализировать проводимую терапию с учетом ведущего патогенетического механизма.

Список литературы / References

1. Абдурахманова И.С., Никуличева В.И., Вагапова Д.Р., Еникеев О.А. Характер экспрессии провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких // Саратовский научно-медицинский журнал, 2010. Т. 6, № 2. С. 314-317. [Abdurakhmanova I.S., Nikulicheva V.I., Vagapova D.R., Enikeev O.A. Proinflammatory cytokine expression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2010, Vol. 6, no. 2, pp. 314-317. (In Russ.)]
2. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // Цитокины и воспаление, 2007. Т. 6, № 2. С. 26-34. [Berezhnaya N.M. Cytokine regulation in pathology: rapid development and inevitable questions. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2007, Vol. 6, no. 2, pp. 26-34. (In Russ.)]
3. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. Интерлейкины в патогенезе атопических аллергических заболеваний // Аллергология и иммунология, 2014. Т. 15, № 3. С. 169-176. [Berezhnaya N.M., Sepiashvili R.I. Interleukins in the pathogenesis of atopic allergic disease. *Allergologiya i immunologiya = Allergy and Immunology*, 2014, Vol. 15, no. 3, pp. 169-176. (In Russ.)]
4. Блинова Т.В., Страхова Л.А., Лавренюк Н.А., Умнягина И.А. Цитокиновый профиль сыворотки крови при хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии в стабильной фазе болезни и его ассоциация с другими маркерами воспалительного процесса // Пульмонология, 2015. Т. 25, № 5. С. 566-573. [Blinova T.V., Strakhova L.A., Lavrenyuk N.A., Umnyagina I.A. Serum cytokine profile in stable patients with work related chronic obstructive pulmonary disease and relationship to other inflammatory markers. *Pulmonologiya = Pulmonology*, 2015, Vol. 25, no. 5, pp. 566-573. (In Russ.)]
5. Воронина М.С., Шилкина Н.П., Виноградов А.А., Бутусова С.В. Интерлейкины 4, 6, 8 в патогенезе ревматоидного артрита и его осложнений // Цитокины и воспаление, 2014. Т. 13, № 1. С. 5-10. [Voronina M.S., Shilkina N.P., Vinogradov A.A., Butusova S.V. Interleukins 4, 6, 8 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and its complications. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2014, Vol. 13, no. 1, pp. 5-10. (In Russ.)]
6. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Огородова Л.М., Акбашева О.Е., Букреева Е.Б., Дзюман А.Н., Кобякова О.С., Селиванова П.А., Кремис И.С. Морфологические и биохимические маркеры воспалительных реакций в слизистой оболочке бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень сибирской медицины, 2009. № 3. С. 11-17. [Gereng E.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I., Ogorodova L.M., Akbasheva O.E., Bukreyeva E.B., Dzyuman A.N., Kobyakova O.S., Selivanova P.A., Kremis I.S. Morphological and biochemical markers of inflammatory reactions in a mucous membrane of bronchial tubes at the heavy form of a bronchial asthma and chronic obstructive disease of lungs. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2009, no. 3, pp. 11-17. (In Russ.)]
7. Долинина Л.Ю., Делиева А.Н., Каклюгин А.П., Богданова Е.О., Галкина О.В., Трофимов В.И. Сравнительный анализ уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стадии заболевания // Архив внутренней медицины, 2012. № 1 (3). С. 64-67. [Dolinina L.Yu., Delieva A.N., Kaklyugin A.P., Bogdanova E.O., Galkina O.V., Trofimov V.I. Comparative analysis of proinflammatory cytokines level in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the stage of the disease. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Archive of Internal Medicine*, 2012, no. 1 (3), pp. 64-67. (In Russ.)]
8. Ефремов А.В., Тулеутаева Р.Е., Сафронов И.Д. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в крови больных хронической обструктивной болезнью легких на разных стадиях заболевания // Медицина и образование в Сибири, 2014. № 6. [Efremov A.V., Tuleutaeva R.E., Safronov I.D. The content of pro- and anti-inflammatory cytokines in the blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease in different stages of the disease. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri = Medicine and Education in Siberia*, 2014, no. 6. (In Russ.)] http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1589.
9. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines]. St. Petersburg: Foliant, 2008. 552 p.
10. Прибылов С.А. Провоспалительные цитокины при хронической обструктивной болезни легких // Вестник новых медицинских технологий, 2007. Т. 10, № 3. С. 25-28. [Pribylov S.A. Antiinflammatory cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*, 2007, Vol. 10, no. 3, pp. 25-28. (In Russ.)]
11. Суркова Е.А., Кузубова Н.А., Сесь Т.П., Тотолян Арег А. Особенности цитокиновой регуляции очагового и системного воспаления при ХОБЛ // Медицинская иммунология, 2010. Т. 12, № 4-5. С. 349-354. [Surkova E.A., Kuzubova N.A., Ses' T.P., Totolian Areg A. Features of cytokine-mediated regulation of focal and systemic inflammation in COPD. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2010, Vol. 12, no. 4-5, pp. 349-354. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2010-4-5-349-354.

12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с. [Khaitov R.M., Pinegin B.V., Yarilin A.A. Guide on clinical immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 352 p.
13. Шаповалова Т.Г., Волкова М.В., Шелобанова Н.В. Цитокиновый профиль и молекулы адгезии у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с бронхиальной астмой // Медицинская иммунология, 2010. Т. 12, № 6. С. 553-558. [Shapovalova T.G., Volkova M.V., Shelobanova N.V. Cytokine profile and adhesion molecules in the patients with chronic obstructive lung disease combined with bronchial asthma. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2010, Vol. 12, no. 6, pp. 553-558. (In Russ.)] doi: 15789/1563-0625-2010-6-553-558.
14. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
15. Agusti A., Edwards L.D., Rennard S.I., MacNee W., Tal-Singer R., Miller B.E., Vestbo J., Lomas D.A., Calverley P.M., Wouters E., Crim C., Yates J.C., Silverman E.K., Coxson H.O., Bakke P., Mayer R.J., Celli B. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS ONE*, 2012, Vol. 7, no. 5, pp. 1-10.
16. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.*, 2008, Vol. 118, no. 11, pp. 3546-3556.
17. Celli B.R., Locantore N., Yates J., Tal-Singer R., Miller B.E., Bakke P., Calverley P., Coxson H., Crim C., Edwards L.D., Lomas D.A., Duvoix A., MacNee W., Rennard S., Silverman E., Vestbo J., Wouters E., Agusti A. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, Vol. 185, pp. 1065-1072.
18. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.*, 2001, Vol. 18, pp. 50-59.
19. Eltboli O., Bafadhel M., Hollins F., Wright A., Hargadon B., Kulkarni N., Brightling C. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm. Med.*, 2014, Vol. 14, p. 112.
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention (GOLD) 2016, p. 80.
21. Whittaker L., Niu N., Temann U.A., Stoddard A., Flavell R.A., Ray A., Homer R.J., Cohn L. Interleukin-13 mediates a fundamental pathway for airway epithelial mucus induced by CD4 T cells and interleukin-9. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2002, Vol. 27, pp. 593-602.
22. Zhu Z., Homer R.J., Wang Z., Chen Q., Geba G.P., Wang J., Zhang Y., Elias J.A. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J. Clin. Invest.*, 1999, Vol. 103, pp. 779-788.

Авторы:

Трушина Е.Ю. – аспирант кафедры аллергологии и иммунологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

Костина Е.М. – д.м.н., профессор кафедры аллергологии и иммунологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

Молотилев Б.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

Authors:

Trushina E. Yu., Postgraduate Student, Department of Allergology and Immunology, Penza Institute for Postgraduate Education of Physicians, Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Kostina E.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Allergology and Immunology, Penza Institute for Postgraduate Education of Physicians, Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Molotilov B.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Allergology and Immunology, Penza Institute for Postgraduate Education of Physicians, Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Типикин В.А. — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой пульмонологии и фтизиатрии, заместитель директора по учебной работе, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

Баранова Н.И. — д.б.н., доцент, заведующая центральной научной лабораторией, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

Tipikin V.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Head, Pulmonology and Phthisiology Department, Deputy Director for Research, Penza Institute for Postgraduate Education of Physicians, Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Baranova N.I., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head, Central Research Laboratory, Penza Institute for Postgraduate Education of Physicians, Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Поступила 26.04.2018
Отправлена на доработку 10.05.2018
Принята к печати 21.05.2018

Received 26.04.2018
Revision received 10.05.2018
Accepted 21.05.2018