

## ПРОГНОЗНАЯ ОЦЕНКА ТЕЧЕНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Евгений Матвеевич ИВАНОВ, Елена Петровна КАЛИНИНА, Нина Валентиновна КОЗЯВИНА

Владивостокский филиал ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ МКВЛ  
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г

Изучены механизмы цитокиновой регуляции течения, исходов и развития осложнений неспецифических воспалительных заболеваний органов дыхания у больных внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких. Проведена оценка реактивной способности иммунокомпетентных клеток вырабатывать туморнекротизирующий фактор (TNF $\alpha$ ), интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-8 (IL-8) и растворимый ингибитор sTNF $\alpha$ -RI (p55) в сыворотке крови. Уровень данных цитокинов позволяет оценить резервные возможности иммунокомпетентных клеток, тяжесть течения, прогноз и исход острого и хронического воспаления.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония, иммунорегуляция, реактивность, цитокины.

В XXI век человечество входит с новой проблемой — резкое увеличение числа болезней органов дыхания, где одно из лидирующих мест по своей распространенности занимают пневмония и хроническая обструктивная болезнь легких. Данной ситуации способствует ряд факторов: с одной стороны — антропогенные и социальные факторы, с другой — рост числа вторичных иммунодефицитных состояний [1]. В России сохраняется тенденция увеличения случаев заболевания внебольничной пневмонией (ВП) во всех возрастных группах, при этом наивысшие показатели заболеваемости регистрируются среди молодых мужчин организованных коллективов (студенты, армейские подразделения, курсанты) [2].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 1 место (55 %) в структуре распространенности болезней органов дыхания, существенно опережая пневмонию (14 %), и является социальной проблемой, так как заболевания клинически проявляются в зрелом возрасте (после 40 лет). Европейское респираторное общество указывает, что лишь в 25 % случаев заболевание диагностируется своевременно [3]. Поскольку ВП и ХОБЛ относятся к иммуноопосредованным заболеваниям и согласно сформированной об этих заболеваниях концепции характеризуются нарушением регуляции иммунитета, воспалением с альтерацией тканей, необходимо дальнейшее изучение иммунорегуляторных патогенетических механизмов, определяющих характер воспаления, особенности течения и разрешения воспалительного процесса органов дыхания [4, 5]. Для решения этой задачи необходимы новые методологические подходы прогнозной оценки течения воспалительного

процесса, профилактики прогнозируемого атипичного течения воспалительной реакции и его коррекция на ранних этапах.

Цель исследования: определить механизмы цитокиновой регуляции развития и исходов неспецифических воспалительных заболеваний органов дыхания (на примере ВП и ХОБЛ) и наметить подходы к профилактике их атипичного течения.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 1037 человек, среди них 590 военнослужащих, больных ВП, и 47 здоровых юношей в возрасте 18–21 года, 362 больных ХОБЛ в фазе ремиссии и 38 здоровых мужчин среднего возраста  $43,5 \pm 2,1$  лет. Диагноз ВП подтверждался клинически и рентгенологически, степень тяжести ХОБЛ устанавливалась по критериям, принятым GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) в 2006 г. [6]. Среди больных ХОБЛ выявлен 171 (42,3 %) пациент с повышенным риском развития ХОБЛ (0 стадия), 169 (41,8 %) человек с легким течением ХОБЛ (I стадия) и 64 (15,9 %) — со среднетяжелым течением ХОБЛ (II стадия). Обследование всех больных проводилось согласно Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (2001) и сопровождалось подписанием формуляра информированного согласия пациента.

Проводили оценку иммунного статуса методом фенотипирования клеток с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, CD22, HLA-DR. Для определения неспецифической резистентности организма рассчитывали фагоцитарный показатель (ФАН) — процент нейтрофилов, фагоцитировавших частицы латекса [7], НСТ-тест — процент нейтрофилов, содер-

Иванов Е.М. — д.м.н., проф., директор, e-mail: imkvl\_ivanov@mail.ru

Калинина Е.П. — к.м.н., старш.н.с. лаборатории биомедицинских исследований, e-mail: kalinina72@yandex.ru

Козявина Н.В. — к.м.н., н.с. лаборатории восстановительного лечения, e-mail: kozayavina64@list.ru

жащий восстановленный нитросиний тетразолий, индекс активации нейтрофилов (ИАН) по формуле:  $ИАН = (A \times 0 + B \times 1 + C \times 2 + D \times 3) / 100$ , где А — количество клеток, не содержащих диформазан, или содержащих его в виде пылевидных включений; В — количество клеток, в которых площадь отложений диформазана не превышает 1/3 площади ядра клетки; С — количество клеток, в которых названные отложения занимают от 1/3 до всей величины ядра; Д — количество клеток с диформазановыми включениями, по площади превосходящими величину ядра [8].

Оценивали уровень цитокинов: туморнекротизирующего фактора (TNF $\alpha$ ), интерлейкина-2 (IL-2), интерлейкина-8 (IL-8), растворимого лиганд-рецептора к TNF $\alpha$  в цельной крови методом иммуноферментного анализа с помощью реактивов фирмы «Genzyme diagnostics» (США) согласно прилагаемой к наборам инструкции по модифицированной в НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения методике [8]. Результат оценивали с помощью иммуноферментного анализатора EL-800 (США) при длине волны 450 нм. Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием прикладных программ «Statistica 6,0». Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где М — среднее арифметическое значение, m — ошибка среднего арифметического значения. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Среди больных ВП выявлено 317 (53 %) пациентов с легким течением ВП, 195 (33 %) человек со среднетяжелым течением и 78 (14 %) — с тяжелым течением ВП. Клиническая симптоматика больных ВП зависела от степени тяжести заболевания. Большинство пациентов (60 %) отмечали острое начало заболевания, с лихорадкой от 38 градусов и выше, кашлем с отделением мокроты, болями в грудной клетке. При этом у 1/3 пациентов с ВП отмечалась стертая клиническая картина, когда единственными симптомами заболевания были общая слабость и повышенная утомляемость.

При проведении иммунологического обследования у пациентов с ВП было выявлено снижение по сравнению со здоровыми юношами уровня зрелых Т-лимфоцитов (CD3) до  $38,8 \pm 1,3$  % ( $p < 0,05$ ) и CD4-позитивных клеток с хелперной активностью до  $30,68 \pm 1,01$  % ( $p < 0,01$ ). Отмечено умеренное увеличение числа CD8-позитивных клеток на 18 %. Практически в 2 раза было повышено количество CD25-позитивных клеток с рецепторами к IL-2, что свидетельствует об активации иммунного ответа по клеточному типу. Значительно изменена работа систем неспецифической резистентности, что проявлялось снижением уровня активных фагоцитирующих клеток (ФАН) на 16 %, повышением показателей погло-

тельной (НСТ-тест) до  $21,7 \pm 1,12$  % ( $p < 0,01$ ) и бактерицидной активности нейтрофилов (ИАН) до  $0,26 \pm 0,001$  %.

В результате исследований цитокинового статуса у пациентов с ВП зарегистрировано увеличение по сравнению со здоровыми лицами содержания в крови как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов с максимальной их концентрацией в фазе разгара заболевания (табл. 1). У пациентов с легким течением заболевания в фазе разгара синтез IL-2 увеличился в 3,5, TNF $\alpha$  — в 16, а IL-8 — в 40 раз по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). При среднетяжелом течении заболевания уровень TNF $\alpha$  был идентичен его содержанию при легком течении ВП, а концентрация IL-2 снизилась в 2 раза. Неадекватные уровни TNF $\alpha$  и IL-2 в группе пациентов со среднетяжелым течением ВП в дебюте заболевания, несопоставимые с тяжестью и остротой процесса, свидетельствуют о неадекватной активации иммунной системы. У пациентов с тяжелой ВП в дебюте заболевания регистрировалось более высокое содержание IL-2 и TNF $\alpha$ , соответственно в 5,1 и 24,5 раз больше, чем у здоровых людей ( $p < 0,001$ ).

Установлено закономерное нарастание содержания провоспалительного цитокина IL-8 с увеличением тяжести состояния пациентов: при легком течении ВП оно было в 40 раз выше, чем у здоровых лиц, при среднетяжелом — в 67, а при тяжелом — в 92 раза. У пациентов со средней тяжестью воспалительного процесса обращает на себя внимание снижение синтеза IL-2 по сравнению с аналогичными уровнями у пациентов с легким течением ВП.

Уровень растворимого ингибитора sTNF $\alpha$ -RI (p55) у всех пациентов с ВП в разгар заболевания резко превышал аналогичный показатель в группе контроля: у больных с легким течением ВП он был увеличен в 2 раза, при среднетяжелом течении заболевания — в 2,6, а при тяжелом — в 3,7 раз ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). Увеличение содержания sTNF $\alpha$ -RI свидетельствует об инактивировании TNF $\alpha$  и способствует неадекватной реактивности больных с ВП, повышая степень риска развития тяжелых и осложненных форм заболевания. Изменения концентрации sTNF $\alpha$ -RI в сыворотке крови определяются тяжестью ВП и сроками развития осложнений. Так, у пациентов с тяжелой ВП, как правило, протекавшей с осложнениями, уровень sTNF $\alpha$ -RI возрастает до 2763 пг/мл уже в дебюте заболевания. Высокие концентрации sTNF $\alpha$ -RI сохраняются на протяжении 2–3 недель, т. е. всего периода разгара заболевания, а у больных, имеющих осложнения со стороны нескольких органов и систем, составляют в среднем 4650 пг/мл. В динамике заболевания содержание цитокинов зависело от особенностей клинического течения ВП (табл. 1).

Таблица 1

Уровень цитокинов в сыворотке крови пациентов  
с внебольничной пневмонией и здоровых юношей, пг/мл ( $M \pm m$ )

Контингент обследованных	TNF $\alpha$	sTNF $\alpha$ -RI (p55)	IL-8	IL-2
ВП легкая, n = 56:				
фаза разгара	8,1 $\pm$ 0,7**	1551 $\pm$ 14*	68,4 $\pm$ 1,6**	12,6 $\pm$ 0,6**
фаза разрешения	5,0 $\pm$ 0,9*	1275 $\pm$ 10*	19,6 $\pm$ 0,2**	10,4 $\pm$ 0,3**
ВП средняя, n = 42:				
фаза разгара	7,9 $\pm$ 0,9*	1980 $\pm$ 21*	114,0 $\pm$ 3,3**	6,6 $\pm$ 0,6*
фаза разрешения	5,1 $\pm$ 0,3*	1426 $\pm$ 13*	18,4 $\pm$ 0,6**	8,5 $\pm$ 0,7*
ВП тяжелая, n = 37				
фаза разгара	12,2 $\pm$ 0,5**	2763 $\pm$ 19**	158,3 $\pm$ 11,9**	16,9 $\pm$ 1,1**
фаза разрешения	6,6 $\pm$ 0,1**	1837 $\pm$ 16**	40,1 $\pm$ 0,8**	11,9 $\pm$ 0,1**
Здоровые, n = 47	0,50 $\pm$ 0,03	753 $\pm$ 10	1,7 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,9

Примечание: отличие от соответствующего показателя в группе здоровых людей достоверно: \* — при  $p < 0,01$ , \*\* — при  $p < 0,001$ .

У пациентов с легкой и среднетяжелой ВП в фазе разрешения заболевания зарегистрировано уменьшение уровня всех изучаемых цитокинов, в то время как у больных тяжелой формой ВП падение концентрации изучаемых цитокинов в системном кровотоке в динамике заболевания было незначительным. В фазе разрешения у больных тяжелой ВП в периферической крови концентрации IL-8, sTNF $\alpha$ -RI (p55) существенно превышали соответствующие значения в группе контроля, что может свидетельствовать о тяжести воспалительного процесса и увеличении размеров воспалительного очага в легких.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что легкое течение заболевания наблюдается при уровне IL-2 в интервалах от 12 до 13,2 пг/мл, IL-8 — от 63,83 до 73,03 пг/мл и TNF $\alpha$  — от 7,37 до 8,77 пг/мл, течение средней степени тяжести ВП — при уровне IL-2 от 6,07 до 7,23 пг/мл, IL-8 — от 110,71 до 117,31 пг/мл, TNF $\alpha$  — от 6,96 до 8,76 пг/мл и тяжелая ВП диагностируется при

уровне IL-2 от 15,78 до 17,98 пг/мл, IL-8 — от 146,4 до 170,2 пг/мл, TNF $\alpha$  — от 11,73 до 12,73 пг/мл [9]. Данные интервалы величин явились критериями тяжести течения и прогноза ВП, определяя направление, выраженность и исход патологического процесса.

Проведена оценка реактивной способности иммунокомпетентных клеток у больных ХОБЛ. У всех обследованных в фазе ремиссии ХОБЛ повышение по сравнению со здоровыми лицами содержания в крови как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. У пациентов с повышенным риском развития ХОБЛ (0 стадия) и I стадией ХОБЛ (легкой степени тяжести [10, 11]) синтез IL-8 увеличивался в 1,2 раза, TNF $\alpha$  — в 1,6 раза по сравнению с группой здоровых лиц ( $p < 0,001$ ). При II стадии ХОБЛ (средней степени тяжести) уровень IL-8 снижался в 2,0 раза, а содержание TNF $\alpha$  увеличивалось в 2,8 раза, несмотря на фазу ремиссии заболевания. Неадекватные уровни IL-8 и TNF $\alpha$  в группе пациентов со II стадией ХОБЛ свидетель-

Таблица 2

Уровень цитокинов в сыворотке крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в фазе ремиссии и здоровых мужчин, пг/мл ( $M \pm m$ )

Контингент обследованных	TNF $\alpha$	sTNF $\alpha$ -RI (p55)	IL-8
ХОБЛ I стадии, n = 340	4,3 $\pm$ 0,3**	1523 $\pm$ 11**	13,4 $\pm$ 1,6
ХОБЛ II стадии, n = 64	7,3 $\pm$ 0,5**	2269 $\pm$ 13**	5,8 $\pm$ 0,9*
Здоровые, n = 35	2,60 $\pm$ 0,03	789 $\pm$ 7	11,5 $\pm$ 1,9

Примечание: отличие от соответствующего показателя в группе здоровых людей достоверно: \* — при  $p < 0,05$ , \*\* — при  $p < 0,001$ .

ствуют об отсутствии должного синтеза IL-8, индуктором которого является TNF $\alpha$  (табл. 2).

Синтез TNF $\alpha$  при быстро прогрессирующем заболевании увеличивался в 14,6 раза, а уровень IL-8 снижался в 2,7 раза по сравнению с группой здоровых людей ( $p < 0,001$ ). Уровень растворимого ингибитора sTNF $\alpha$ -RI (p55) у всех пациентов с ХОБЛ в сыворотке крови превышал показатели контроля. В группе больных с I стадией заболевания его содержание увеличивалось в 1,9 раза, при II стадии – в 2,9 раза ( $p < 0,001$ ). У пациентов с нестабильным течением заболевания, наличием осложнений ХОБЛ уровень sTNF $\alpha$ -RI (p55) возрос до  $2648,9 \pm 0,28$  пг/мл.

#### Выводы

У больных ВП при снижении секреции иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , IL-2, IL-8 и повышении уровня рецептора sTNF $\alpha$ -RI (p55) в сравнении со здоровыми лицами, прогнозируется высокий риск тяжелого течения заболевания и развития осложнений (хронизация процесса, пневмофиброз).

У больных ХОБЛ выявлена отчетливая взаимосвязь между показателями активности воспалительного процесса в органах дыхания и концентрациями TNF $\alpha$ , IL-2, IL-8, растворимого лиганд-рецептора к TNF $\alpha$  в органе-мишени, что свидетельствует о нарушении иммуноопосредованных механизмов регуляции регенерации и фиброплазии.

Исследование уровня цитокинов дает возможность обеспечивать контроль над тяжестью, длительностью и исходом воспалительного процесса при ВП и ХОБЛ и назначать оптимальные лечебные программы.

#### Литература

1. Ландышев Ю.С., Ленишин А.В. Руководство по пульмонологии. Благовещенск: РИО, 2003. 184 с.  
*Landyshchev Yu.S., Lenshin A.V. Handbook of pulmonology. Blagoveshensk: RIO, 2003. 184 p.*
2. Раков А.Л., Сапронов П.М., Антух Э.А. и др. Диагностика и лечение тяжелой внебольничной пневмонии у военнослужащих // Воен.-мед. журн. 2001. 36–39.  
*Rakov A.L., Sapronov P.M., Antuh E.A. et al. Diagnostics and treatment severe community-acquired pneumonia beside the military // Voen.-med. zhurn. 2001. (4). 36–39.*
3. Хроническая обструктивная болезнь легких // Респираторная медицина / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1. 800 с.  
*Chronic obstructive pulmonary disease // Respiratory medicine / Ed. A.G. Chuchalin. M.: GEOTAR-Media. 2007. 1. 800 p.*

4. Гельцер Б.И., Маркелова Е.В., Просякова Е.В. и др. Система цитокинов и болезни органов дыхания // Терапевт. арх. 2002. (11). 94–97.

*Geltser B.I., Markelova E.V., Prosekova E.V. et al. System cytokines and pulmonary diseases // Terapevt. arh. 2002. (11). 94–97.*

5. Калинина Е.П., Иванов Е.М., Исаченко Е.Г. Нарушения межсистемных взаимодействий при хроническом воспалительном процессе // Мед. иммунология. 2007. 9. (6). 581–588.

*Kalinina E.P., Ivanov E.M., Isachenko E.G. Infringement of intersystem interactions at chronic inflammatory process // Med. immunology. 2007. 9 (6). 581–588.*

6. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. WHO, updated 2006. 96 p.

7. Маянский Д.Н., Щербakov В.И., Макарова О.П. Комплексная оценка функции фагоцитов при воспалительных заболеваниях: Методич. рекомендации. Новосибирск, 1988. 24 с.

*Mayanskiy D.N., Scherbakov V.I., Makarova O.P. The Complex estimation to functions phagocyte under inflammatory disease: Metodich. rekomendatsii. Novosibirsk, 1988. 24 p.*

8. Исаченко Е.Г. Способ оценки резервных возможностей иммунокомпетентных клеток // Аллергология. 2006. (2). 44–47.

*Isachenko E.G. Way of the estimation of the reserve possibilities immunocompetent cells // Allergologiya. 2006. (2). 44–47.*

9. Пат. 2302637 РФ. Способ определения тяжести течения внебольничной пневмонии / Калинина Е.П., Журавская Н.С., Романченко Е.А.; опубл. 10.07.2007.

Patent 2302637 RF. The way of the determination to gravity of the current community-acquired pneumonia / Kalinina E.P., Zhuravskaya N.S., Romanchenko E.A.; published 10.07.2007.

10. Пат. 2231789 РФ. Способ диагностики степени тяжести хронического обструктивного бронхита / Калинина Е.П., Журавская Н.С., Исаченко Е.Г.; опубл. 27.06.2004.

Patent 2231789 RF. The way of the diagnostics degree to gravity chronic obstructive bronchitis / Kalinina E.P., Zhuravskaya N.S., Isachenko E.G.; published 27.06.2004.

11. Калинина Е.П., Исаченко Е.Г. Определение тяжести течения хронической обструктивной болезни легких по уровню секреции TNF- $\alpha$  и IL-8 // Аллергология. 2005. (3). 27–29.

*Kalinina E.P., Isachenko E.G. The Determination to gravity of the current chronic obstructive lung disease secretions on level TNF- $\alpha$  and IL-8 // Allergologiya. 2005. (3). 27–29.*

## **PROGNOZIS ESTIMATION OF THE CURRENT NONSPECIFIC INFLAMMATORY PULMONARY DISEASES**

**Evgeniy Matveevich IVANOV, Elena Petrovna KALININA, Nina Valentinovna KOZYAVINA**

*The Vladivostok department of the Far Eastern research center for physiology and respiratory pathology of SB RAMS – Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment  
690105, Vladivostok, Russkaya st., 73g*

---

The aim investigation is determination mechanisms cytokines regulation of current, outcomes and developments of the complications nonspecific inflammatory pulmonary diseases beside sick community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease. The base of the work is estimation to reactive ability immunocompetent of cells capable to develop out the factor necrosis tumor (TNF $\alpha$ ), interleykin-2 (IL-2), interleykin-8 (IL-8) and soluble inhibitor sTNF-RI (p55) of blood serum. The level cytokines allows to diagnose the disease, to estimate disease severity and reserve possibilities of immunocompetent cells, forecast and outcomes of acute and chronic inflammation.

---

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia, immunoregulation, reactivity, cytokines.

*Ivanov E.M. – doctor of medical sciences, professor, director, e-mail: imkvl\_ivanov@mail.ru*

*Kalinina E.P. – candidate of medical sciences, senior researcher of the laboratory of biomedicine researches, e-mail: kalinina72@yandex.ru*

*Kozyavina N.V. – candidate of medical sciences, research worker of the laboratory of rehabilitative treatment, e-mail: kozayavina64@list.ru*