

**ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ И ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ ПРИ
ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЛЕГКИХ**

В.П. Царев, К.Н. Грищенко, В.Л. Крыжановский

Белорусский государственный медицинский университет

Внебольничная пневмония (ВБП) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются одними из самых распространенных заболеваний легких и человека вообще, представляя собой важную медико-социальную и экономическую проблему. В патогенезе тяжелых форм этих заболеваний, характеризующихся высокой летальностью, важное значение имеет формирование системного воспалительного ответа [2, 5]. На сегодняшний день очень небольшое количество работ посвящено сравнительному изучению частоты и различных иммунологических и эндокринологических аспектов системного воспаления при ВБП и ХОБЛ [2, 6].

Интерлейкин 1 (IL-1), интерлейкин 6 (IL-6) считаются одними из основных медиаторов острого повреждения легких. В настоящее время установлено значение этих провоспалительных цитокинов в формировании адекватного иммунного ответа [1]. До настоящего времени остаются неясными механизмы продукции и нейтрализации этих цитокинов [1, 5]. Полученные данные свидетельствуют о том, что провоспалительные цитокины IL-1, IL-6, являются маркерами ВБП и обострения ХОБЛ. Параллельно прогрессированию легочно-сердечных расстройств у пациентов ХОБЛ регистрируется рост показателей IL-1, IL-6 [7]. Нередко при тяжело протекающих соматических заболеваниях возникают изменения уровней общих и/или свободных фракций тиреоидных гормонов в крови в отсутствие органического поражения самой щитовидной железы. В основе развития подобных нарушений лежат механизмы, связанные с нарушением дейодирования тироксина (Т4) в печени, увеличением или уменьшением связывания гормонов щитовидной железы с белками плазмы, повышением утилизации трийодтиронина (Т3) тканями, отклонениями секреции тиреотропного гормона (ТТГ) [3].

Цель исследования: оценка особенностей провоспалительной цитокиновой (IL-1b, IL-6) и тиреоидной (Т4, Т3, ТТГ и ТПО) регуляции неспецифического воспаления у пациентов с ВБП и обострением ХОБЛ.

Материал и методы исследования. Всего обследовано 70 пациентов (50 из них страдало внебольничной пневмонией, а 20 — ХОБЛ) в возрасте от 18 до 77 лет. Средний возраст лиц больных пневмонией составлял $46,4 \pm 3,8$ лет, а при ХОБЛ — $66,8 \pm 4,3$ лет. Все пациенты курили. Индекс курящего человека составил $41,44 \pm 2,7$ пачко-лет. Среди пациентов с пневмонией у 36 было диагностировано течение средней тяжести и у 14 — тяжелое. Согласно критериям GOLD, среди обследуемых ХОБЛ средняя степень тяжести определялась у 14 пациентов, тяжелая — у 6. Концентрацию провоспалительных цитокинов (IL-1a и IL-6) в сыворотке крови пациентов определяли методом ИФА с применением коммерческих тест-систем («RD SYSTEM», США). Уровни содержания свободного тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) и антител к тиреопероксидазе (ТПО) определялись методом РИА с помощью наборов ХОП и БОХ НАН РБ. Для исключения заболеваний щитовидной железы всем пациентам выполнялось УЗИ. Парциальное напряжение газов артериальной крови (PaO_2 , $PaCO_2$) с помощью аппарата «Blood Easy Gas» (США), насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO_2) с помощью пульсоксиметра. Критериями дыхательной недостаточности были одышка в покое ($ЧД > 20$ дых/мин) и наличие гипоксемии (снижение PaO_2 ниже 80 мм.рт.ст., SaO_2 ниже 95%).

Статистическая обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики при помощи стандартизованного пакета прикладных программ Excel 7.0 и Statistica 6.0 с использованием непараметрических и параметрических критериев.

Результаты и обсуждение. При анализе уровней провоспалительных цитокинов (IL-1b и IL-6) у пациентов с ВБП и с обострением ХОБЛ выявлено их увеличение в обеих обследуемых группах: 2,31 (1,2; 4,86) и 2,83 (1,0; 8,19) соответственно, $p=0,31$. Выявлена взаимосвязь между степенью гипоксемии и уровнем маркеров системного воспаления (IL-1b и IL-6): по мере увеличения тяжести заболевания и нарастания гипоксемии увеличивается уровень провоспалительных цитокинов: 1,22 (1,0; 5,8) пг/мл против 3,14 (1,2; 8,0) пг/мл, $p=0,011$ и 4,61 (3,1; 8,7) пг/мл против 15,08 (5,6; 24,6) пг/мл, $p=0,002$ соответственно. Корреляционный анализ показателей PO_2 и IL-1, IL-6 выявил высокую прямую зависимость между степенью гипоксемии и концентрацией цитокинов ($r=0,56$ и $r=0,63$ соответственно, $p < 0,05$). Цифры таких маркеров воспаления, как содержание лейкоцитов в периферической крови и СРБ, были выше в группе с гипоксемией, однако достоверные корреляции отмечены только с уровнем IL-6: $r=0,28$ и $r=0,36$ соответственно, $p < 0,05$. Такая взаимосвязь гипоксемии с сопряженными нарушениями системы иммунитета, свидетельствует о том, что гипоксемия играет

значимую роль в патогенезе формирования воспалительной реакции у данного контингента пациентов. Возможно, более существенные нарушения изучаемых показателей у больных ВБП и обострением ХОБЛ с гипоксемией связаны с тем, что в данные группы были включены более тяжелые пациенты и с более выраженным системным воспалением.

У обследуемых с неспецифическими заболеваниями легких выявлены значения свободного Т₄ и Т₃ близкие к нижней границе нормы: $16,08 \pm 0,28$ пмоль/л и $1,69 \pm 0,12$ нмоль/л соответственно. При сравнении средних значений свободного Т₄ обнаружено достоверное снижение его уровня в группе пациентов с тяжелым течением неспецифических воспалительных заболеваний легких и дыхательной недостаточностью по сравнению с пациентами без дыхательной недостаточности: $11,14 \pm 0,32$ пмоль/л против $17,88 \pm 0,18$ пмоль/л соответственно, $p < 0,05$. Причем, в группе пациентов с дыхательной недостаточностью значение его уровня в крови было менее минимального значения пределов нормальных колебаний показателя ($11,5-23,0$ пмоль/л). Содержание ТТГ в системном кровотоке в группе пациентов без дыхательной недостаточности находилось в пределах физиологической нормы ($0,98 \pm 0,11$ МЕ/л). В группе пациентов с тяжелым течением неспецифических заболеваний легких этот показатель был статистически значимо выше, хотя также не выходил за пределы нормальных значений: $2,83 \pm 0,23$ МЕ/л ($p < 0,02$). Количество антиТ-ПО не превышало нормальных допустимых значений в обеих группах, однако этот показатель статистически значимо повышался при дыхательной недостаточности: $29,85 \pm 3,91$ МЕ/л против $49,67 \pm 6,68$ МЕ/мл соответственно ($p < 0,05$). Установлена отрицательная корреляционная связь между значениями ИЛ-6 и содержанием свободного Т₄ в обеих группах пациентов, более выраженная в группе пациентов с дыхательной недостаточностью ($r = -0,311$ и $r = -0,473$ соответственно, $p < 0,05$). Это, возможно, обусловлено повышенной экспрессией ИЛ-6 активированными моноцитами и CD⁺ Т-лимфоцитами. Наши результаты подтверждают факт регуляции тиреоидными гормонами цитокиновой продукции. ИЛ-6 рассматривают также как медиатор низких уровней тиреоидных гормонов [4]. Таким образом, нельзя исключить и возможность обратного влияния повышенного уровня ИЛ-6 у больных с воспалительными заболеваниями легких на функцию щитовидной железы.

Выводы.

1. У больных ВБП и обострением ХОБЛ с явлениями гипоксемии уровень ИЛ-1 и ИЛ-6, лейкоцитов в периферической крови и СРБ существенно выше, чем у больных с нормальными цифрами насыщения артериальной крови кислородом.

2. У больных с неспецифическими воспалительными заболеваниями легких отмечается снижением содержания свободного тироксина и повышением содержания ИЛ-6 в системном кровотоке и отрицательная корреляционная взаимосвязь между этими показателями.

3. Тяжелое течение неспецифических воспалительных заболеваний легких (внебольничной пневмонии и обострения ХОБЛ) сопровождается более выраженным снижением сывороточной концентрации свободного тироксина, относительным увеличением содержания тиреотропного гормона гипофиза и образования антител к тиреопероксидазе.

4. Полученные данные отражают тесное взаимовлияние тиреоидного статуса и реакций клеточно-опосредованного иммунитета, а также их участие в формировании воспалительного ответа при неспецифических воспалительных заболеваниях легких.

THE PROINFLAMMATORY CYTOKINES AND THYROID STATEMENT OF THE PATIENTS WITH SEVERAL DEVELOPMENTS OF NON SPECIFIC INFLAMMATORY LUNG DISEASES

V.P. Tsarev, K.M. Hryshchanka, V.L. Kryzhanovsky

Severe development of the out hospital pneumonia and COPD conduct an increase levels of IL-1 and IL-6, decrease serum free thyroxin, relative rising both serum concentration of thyroid stimulating hormone and thyreoperoxidase antibodies formation. This study suggests the interaction links between the thyroid statement and cell-mediated immune reactions of the patients, both of them are involved in the inflammatory response development in non specific inflammatory lung diseases.

Литература.

1. Прибылова, Н.Н. Цитокины и легочная гипертензия при ХОБЛ/Н.Н.Прибылова, С.А.Сироткин, С.А.Прибылов и

др. //Фундаментальные и прикладные проблемы медицины и биологии. – 2005. – С.113 – 114.

2. Сидоренко С.В. Роль микробного фактора в этиологии и патогенезе сепсиса. // Инфекция и антимикробная терапия. 2001. - Том 3. -№ 3. - С. 70-71.

3. Терещенко И.В. Патогенез, диагностика и лечение субклинического гипотиреоза // Клини. мед. — 2000. — №9. — С. 8-13

4. Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М. Синдром эутиреоидной патологии (Euthyroid sick syndrome) // Пробл. эндокринолог. — 2001. — №6. — С. 34-36.

5. Alberti C., Brun-Buisson C., Goodman S.V. et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. // Amer. J. of Respiratory and Crit. Care Med. 2003. -Vol. 168.-P. 77-84.

6. Bauer T.T., Monton C., Torres A. et al Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls. // Thorax. 2000. - Jan. - № 55 (1). P. 46-52.

7. Bone B.C., Balk R.A., Cerra F.B. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. // Crit. Care Med. 1992.- 20.- P. 864-874.