



УДК 616.381-002-031.81

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПОВЫШЕННОГО ГЕОМАГНИТНОГО ФОНА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ИМУНОФАНОМ

А.Н. ШЕЛУХИНА
П.В. КАЛУЦКИЙ
Е.Н. КОНОПЛЯ

*Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: sheluhina_angelika@mail.ru

В статье изложены данные об изменениях содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, проживающих на территории с повышенным естественным геомагнитным фоном. Определена иммунокорректирующая эффективность использования стандартной фармакотерапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от геомагнитного фона в местах их проживания. Установлены иммунокорректирующие эффекты использования имунофана у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Ключевые слова: магнитное поле, имунофан, хроническая обструктивная болезнь легких, иммунный статус.

Введение. В основе патогенеза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) лежит особая воспалительная реакция, которая ведет к частично обратимому или с течением времени необратимому ограничению скорости воздушного потока [5]. Помимо локального воспалительного ответа, у больных с ХОБЛ развивается системное воспаление с вовлечением ряда органов и тканей, что делает клинические проявления заболевания очень разнообразными. Клинические проявления ХОБЛ у каждого пациента имеют свои особенности, но для всех больных характерно прогрессирование болезни, постепенно ведущее к необратимым изменениям в легких, особенно если воздействие ингалируемых патогенных агентов не прекращается [5, 6].

Тем не менее, многие аспекты патогенеза ХОБЛ изучены недостаточно. Так, остается непонятным, почему это заболевание развивается лишь у 10–15% курильщиков и почему воспалительный процесс в бронхах не регрессирует после прекращения курения [2, 9]. Не всегда понятна причина обострений ХОБЛ (инфекционная этиология доказана лишь в 50–60% случаев), при этом имеются эндемичные районы по высокой заболеваемости ХОБЛ, не связанные со степенью чистоты воздуха, в первую очередь это относится к местам с повышенным уровнем геомагнитного поля, что по данным ряда авторов обусловлено с изменением позаатлей иммунного статуса: уровня цитокинов и иммуноглобулинов [4, 10, 11].

В формировании хронического воспаления при этом заболевании участвуют все типы клеток врожденного и адаптивного иммунитета (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы, естественные киллеры), клетки сосудистого эндотелия и бронхолегочного эпителия [1, 5]. Поэтому, возможно, ответ на эти вопросы может быть получен при дальнейшем исследовании иммунных механизмов формирования ХОБЛ.

Цель исследования – установление нарушений уровня цитокинов и иммуноглобулинов на системном уровне у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких состояния в зависимости от уровня естественного геомагнитного фона и определения иммунокорректирующей эффективности использования имунофана в лечении данной категории пациентов.

Материалы и методы. В работе представлены данные обследования и лечения на протяжении 2012 и 2013 гг. 37 больных ХОБЛ, постоянно проживающих на территории г. Курска более 5 лет (напряженность магнитного поля $0,5 \pm 0,04$ Э (40 А/м) по данным магнитометра «ДС Миллигауссметр МГМ») и 34 пациента с ХОБЛ, проживающих не менее 5 лет на территории г. Железнодорожска Курской области (напряженность магнитного поля $1,9 \pm 0,07$ Э). Группу контроля составили 21 здоровый донор (11 женщин и 10 мужчин), средний возраст которых составил $42,3 \pm 3,9$ лет. Критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте 30–60 лет; ХОБЛ в стадии обострения; с анамнезом заболевания 5 лет и более; пациенты, давшие информированное письменное согласие на проведение исследований. Кроме этого

исследования проводились в рамках, предусмотренных и контролируемых Региональным этическим комитетом.

Всем больным, проводилась терапия, включающая амброксол, симбикорт, эуфиллин и цефтриаксон в течение 10 дней, при этом 35 пациентам (16 человек проживали на территории г. Курска и 17 пациентов – на территории г. Железногорска) дополнительно к стандартной фармакотерапии назначался «Имунофан» (Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин, «Бионокс», Россия по 50 мкг внутримышечно через 24 часа №10).

Лабораторные методы исследования крови проводились по общепринятым методикам при поступлении больных в стационар. При оценке гемограмм за основу брались физиологические нормы, соответствующие международной системе единиц в клинических исследованиях [3, 8]. Содержание фактора некроза опухолей (ФНО), интерлейкина-8 (ИЛ-8), ИЛ-10, ИЛ-4, интерферона-гамма (ИНФγ), иммуноглобулинов G (IgG), IgM в плазме крови проводилась с помощью тест-систем (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Достоверность различий сравниваемых параметров между средними значениями определяли по расхождению границ доверительных интервалов при значениях $p < 0,05$ и с помощью критерия Манна-Уитни [7].

Результаты. При сравнении уровня провоспалительных цитокинов, противовоспалительных, ИНФγ и иммуноглобулинов классов M, G и A у здоровых лиц, длительно проживающих на территории Курской магнитной аномалии (КМА) (г. Железногорск) с высоким уровнем естественного геомагнитного фона, по сравнению, с лицами, проживающими на территории г. Курска, достоверных различий получено не было.

При обращении за медицинской помощью у больных ХОБЛ, проживающих на территории г. Курска, в плазме крови выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ-8), противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-4), ИНФγ, IgM и IgG (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация цитокинов и иммуноглобулинов в плазме крови больных ХОБЛ, проживающих на территории с нормальным геомагнитным фоном (г. Курск) (M±m)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4
		Здоровые (n=21)	Больные ХОБЛ		
	До лечения (n=37)		После стандартного лечения (n=21)	После стандартного лечения+имунофан (n=16)	
ФНОα	пг/мл	43,1±2,7	213,1±20,6* ¹	167,2±13,8* ^{1,2}	47,6±4,9* ¹
ИЛ-8	пг/мл	63,4±5,2	167,2±12,1* ¹	166,3±14,6* ¹	206,6±16,5* ^{1,3}
ИЛ-10	пг/мл	29,8±2,3	302,1±33,0* ¹	336,3±29,8* ¹	332,3±29,6* ¹
ИЛ-4	пг/мл	8,8±0,7	109,2±9,5* ¹	83,3±7,9* ¹	142,5±13,8* ^{1,3}
ИНФγ	пг/мл	59,1±4,2	590,6±43,1* ¹	327,7±26,9* ^{1,2}	146,6±13,1* ^{1,3}
IgM	г/л	1,16±0,08	1,82±0,07* ¹	1,56±0,08* ^{1,2}	1,21±0,06* ^{2,3}
IgG	г/л	8,7±0,41	9,9±0,3* ¹	9,7±0,5* ¹	8,5±0,3* ^{2,3}
IgA	г/л	1,62±0,05	1,51±0,04	1,48±0,05	1,52±0,03

Примечание: *отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$); цифры рядом со * – по отношению к показателям какой группы эти различия.

Использование у данной категории пациентов стандартной фармакотерапии позволило снизить, но не до уровня нормы ФНОα, ИНФγ и IgM (табл. 1).

Применение имунофана у больных ХОБЛ жителей г. Курска позволило нормализовать уровень изученных классов иммуноглобулинов, ФНОα и почти до уровня нормы концентрацию большинства измененных показателей цитокинового звена иммунитета (табл. 1).

До начала лечения у больных ХОБЛ, проживающих на территории г. Железногорска с высоким уровнем геомагнитного фона, в плазме крови также было выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ-8), противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-4), ИНФγ, IgM и IgG (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация цитокинов и иммуноглобулинов в плазме крови больных ХОБЛ, проживающих на территории с повышенным геомагнитным фоном (г. Железногорск)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4
		Здоровые (n=21)	Больные ХОБЛ		
	До лечения (n=34)		После стандартного лечения (n=17)	После стандартного лечения+имунофан (n=17)	
ФНОα	пг/мл	41,8±3,7	295,5±18,3* ¹	209,5±17,5* ^{1,2}	200,2±18,4* ¹
ИЛ-8	пг/мл	59,6±5,3	255,6±13,4* ¹	284,6±12,3* ¹	95,6±15,4* ¹⁻³
ИЛ-10	пг/мл	27,1±2,5	262,3±23,6* ¹	260,3±22,4* ¹	356,3±25,5* ¹⁻³
ИЛ-4	пг/мл	8,2±0,8	183,3±11,6* ¹	118,3±9,7* ^{1,2}	142,2±12,1* ¹⁻³
ИНФγ	пг/мл	53,2±5,2	556,3±38,7* ¹	476,7±35,4* ^{1,2}	248,1±23,1* ¹⁻³
IgM	г/л	1,23±0,06	2,1±0,07* ¹	1,68±0,07* ^{1,2}	1,36±0,05* ¹⁻³
IgG	г/л	8,3±0,4	11,9±0,6* ¹	9,8±0,5* ^{1,2}	8,8±0,4* ¹⁻³
IgA	г/л	1,56±0,04	1,48±0,05	1,58±0,05	1,51±0,03

Примечание: *отмечены достоверные отличия средних арифметических (p<0,05); цифры рядом со * – по отношению к показателям какой группы эти различия

При этом уровень провоспалительных цитокинов был достоверно выше, чем у пациентов, проживающих в г. Курске, так же как меньше повышалась концентрация противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10 (рисунок).

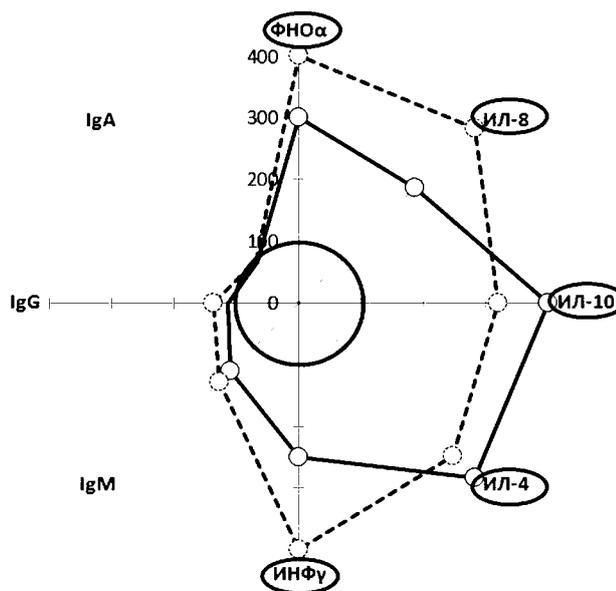


Рис.. Уровень цитокинов и иммуноглобулинов в плазме крови у пациентов с ХОБЛ, проживающих в г. Курск и г. Железногорске.

Примечание:

1. Радиус окружности – показатели у здоровых доноров добровольцев (1 группа);
2. ————— – показатели у больных ХОБЛ г. Курска (2 группа);
3. - - - - - – показатели у больных ХОБЛ г. Железногорска (3 группа);
4. ○ p < 0,05 – между показателями 2 и 3 группы по отношению к группе здоровых доноров;
5. ○ p > 0,05 между показателями 3 группы по отношению к 2 группе.

Использование у пациентов г. Железногорска стандартной фармакотерапии позволило снизить, но не до уровня нормы ФНОα, ИЛ-4, ИНФγ и IgM (табл. 2).

Применение имунофана в комплексном лечении больных ХОБЛ, проживающих на территории КМА, позволило лишь корригировать уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов практически до уровня нормы (табл. 2).

Обсуждение результатов. Весьма вероятно, что нарушение механизмов восстановления при ХОБЛ связано с развитием иммунологической воспалительной реакции. В условиях гомеостаза макрофаги осуществляют утилизацию апоптозных клеток, таким образом предот-



вращая их лизис и выброс токсических и иммуногенных компонентов, а также стимулируя выработку факторов роста, и противовоспалительных медиаторов, в том числе простагландина Е₂, ИЛ-4 и ИЛ-10. Важно, однако, помнить, что те же рецепторы макрофагов, которые ответственны за узнавание апоптозных клеток, также принимают участие в иммунном распознавании. Клетки, вступающие в апоптоз, теряют симметрию липидной оболочки и могут быть восприняты клетками иммунной системы. Кроме того, фагоцитоз дендритическими клетками некротизированных клеток приводит к активации первых и стимуляции ими В-лимфоцитов, что в свою очередь вызывает повышение уровня как IgG, так и IgM.

Вероятно, различные ирританты сами по себе могут содержать антигенные вещества или приводить к модификации нормальных белков организма, возможно, благодаря оксидативному повреждению, приводя к их иммуногенности и запуску иммунного воспаления, что приводит к повышению уровня ФНО α , ИЛ-8 и ИНФ γ .

Выводы:

1. Изменения уровня про- и противовоспалительных цитокинов, IgM и IgG, неполно корригируемые проводимой фармакотерапией у больных с хронической обструктивной болезнью легких, особенно у лиц, проживающих в условиях повышенного геомагнитного фона.

2. Назначение дополнительно к стандартной фармакотерапии пациентам с хронической обструктивной болезнью легких иммунофана снижает количество иммунно-лабораторных показателей, требующих дополнительной коррекции.

3. Эффективность проводимой фармакотерапии в сочетании с иммунофаном у пациентов с ХОБЛ менее эффективна у лиц, проживающих на территории с повышенным геомагнитным фоном.

Практические рекомендации:

1. При лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких следует особое внимание уделять лицам, проживающим в экологически неблагоприятном регионе Курской магнитной аномалии.

2. В лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, проживающих в условиях Курской магнитной аномалии, рекомендовать использование иммунофана (50 мкг 1 раз внутримышечно 10 дней).

Литература

1. Бачинский, О.Н. Системное воспаление при хронической обструктивной болезни легких профессиональной и непрофессиональной этиологии / О.Н. Бачинский, В.И. Бабкина, С.А. Прибылов и др. // Курский науч.-практ. вестник «Человек и его здоровье». – 2011, № 1. – С. 26-30.
2. Визель, А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: воспаление как ключевая проблема / А.А. Визель, И.Ю. Визель // Практическая медицина. – 2009. – № 3 (35). – С. 22-24.
3. Гаврилюк, В.П. Иммунометаболические нарушения у детей с разлитым аспендикулярным перитонитом с различной степенью тяжести / В.П. Гаврилюк, С.В. Костин, А.И. Конопля // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – Курск, 2010. – № 4. – С. 38-42.
4. Конопля, А.И. Взаимосвязь напряженности геомагнитного поля и иммунометаболических процессов; коррекция нарушений / А.И. Конопля, П.В. Калупкий, В.Т. Дудка и др. – Курск, 2011. – 198 с.
5. Кузубова, Н.А. Особенности иммунного ответа при формировании бронхолегочного воспаления в эксперименте / Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева, И.В. Двораковская и др. // Вестник современной клинической медицины. – 2011. – Т.4, №1. – С. 56-61
6. Куйбышева, Н.И. Системное воспаление: перспектива исследований, диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких / Н.И. Куйбышева, Л.Б. Постникова // Клиническая геронтология. – 2007. – № 7, Т. 13. – С. 50-55.
7. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высш. школа, 1980. – 293с.
8. Меньшиков, В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.
9. Струтынский, А.В. Особенности ремоделирования правых и левых отделов сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких и легочным сердцем / А.В. Струтынский, А.Б. Глазунов, А.И. Сивцева и др. // Сердечная недостаточность. – 2007. – №6(44). – С. 284–288.
10. Boulet, L.P. Airway remodeling: the future / L.P. Boulet, P.J. Sterk // Eur Respir J. – 2007. – Vol. 30. – P. 831–834.
11. Mannino, D.M. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends / D.M. Mannino, A.S. Buist // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 765–773.



THE STATUS OF CYTOKINE AT PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE CONDITIONS OF INFLUENCE OF THE RAISED GEOMAGNETIC BACKGROUND AND ITS CORRECTION BY IMUNOFAN

**A.N. SHELUHINA
P.V. KALUCKIY
E.N. KONOPLYA**

*Kursk State
Medical University*

e-mail: sheluhina_angelika@mail.ru

In article the data about changes of the maintenance of proinflammatory and antiinflammatory cytokines and antiinflammatory cytokines and immunoglobulins at patients with at patients with chronic obstructive pulmonary disease who live in territory with the raised natural geomagnetic background are established. Immunocorrective efficiency of use of standard pharmacological therapy at patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on a geomagnetic background is defined. The expressed immune and corrective effects of use of imunofan at patients at patients with chronic obstructive pulmonary disease are established.

Key words: magnetic field, imunofan, chronic obstructive pulmonary disease, immune status.