

Антонович, Ж.В. Особенности профиля цитокинов у пациентов с разными формами бронхиальной астмы / Ж.В. Антонович, В.П. Царев, Н.В. Гончарова // Научно-практические аспекты кардиологии и внутренних болезней: сб. науч. трудов / под ред. Н.П. Митьковской. – Минск : БГМУ, 2013. – С. 19–23.

ОСОБЕННОСТИ ПРОФИЛЯ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Антонович Ж.В.¹, Царев В.П.¹, Гончарова Н.В.²

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

²ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», г. Минск, Беларусь



Доцент, кандидат медицинских наук

Антонович Жанна Владимировна

Тема диссертации на соискание ученой степени к.м.н. и год защиты: «Значение иммунологических показателей в определении особенностей клинического течения бронхиальной астмы (контролируемое, частично контролируемое, неконтролируемое; обострение, ремиссия)», 2010 г.

Научные интересы: терапия, пульмонология, клиническая аллергология и иммунология.

Членство в организациях, дополнительные нагрузки: член Белорусского респираторного общества, член Белорусского общества терапевтов.

Количество опубликованных работ 58, из них 4 учебно-методических пособия, 1 патент на изобретение.

Бронхиальная астма (БА) – это заболевание, в основе которого лежит хроническое воспаление дыхательных путей с центральной ролью в нем Т-лимфоцитов. Настоящему пониманию иммунорегуляции при БА способствует концепция нарушенного баланса CD4⁺Т-лимфоцитов-хелперов 1-го типа (Th1) и CD4⁺Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа (Th2) с поляризацией Th2-клеток [1, 2, 3, 4]. Повышение активности CD4⁺Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа и синтеза ими цитокинов интерлейкина (IL)-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 и др. приводит к подавлению активности CD4⁺Т-лимфоцитов-хелперов 1-го типа и снижению уровней синтезируемых ими цитокинов интерферона-γ (IFN-γ), IL-2 и др. [4, 5, 6].

Цитокиновый профиль играет центральную роль в регуляции баланса Th1/Th2. Преобладание Th2-клеток и IL-4, ответственных за дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулин (Ig) E, а также снижение физиологического ингибирующего действия IFN-γ на синтез IgE приводят к гиперпродукции IgE, уровень которого определяет тяжесть атопического заболевания [7, 8]. IL-4 необходим для оптимальной дифференцировки CD4⁺Th2-клеток и В-лимфоцитов. Он стимулирует В-клеточную пролиферацию, индуцирует экспрессию В-клетками молекул главного комплекса гистосовместимости II класса, костимуляторных молекул – B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86), молекулы CD40, поверхностного IgM и рецепторов с низким сродством к IgE. В совокупности это приводит к повышенной способности В-клеток развивать гуморальный иммунный ответ. IL-4 служит фактором роста тучных клеток. Данный цитокин также индуцирует переключение продукции иммуноглобулинов плазматическими клетками с IgM на IgE. Кроме прямого воздействия на выработку IgE,

IL-4 усиливает развитие ответа CD4⁺Th2 путем модулирования дифференцировки клеток [4, 7, 8].

Одним из важнейших медиаторов, влияющих на синтез IgE, является IFN- γ [4, 7, 8]. продуцируемый CD4⁺Th1-клетками IFN- γ тормозит созревание CD4⁺Th2, и, следовательно, подавляет синтез и продукцию цитокинов IL-4 и IL-13, участвующих в регуляции биосинтеза аллергенспецифических антител. IFN- γ воздействует на В-лимфоциты, предотвращая переключение на синтез IgE. Достаточный уровень продукции Т-лимфоцитами IFN- γ предотвращает избыточную продукцию IgE в норме и способствует его снижению при atopическом воспалении, что имеет важное патогенетическое значение при БА [4, 7, 8].

Таким образом, Th2-лимфоцитам и IL-4 принадлежит ключевая роль в синтезе IgE, тогда как IFN- γ , активируя клеточное звено иммунитета, способен тормозить гиперпродукцию IgE, что играет важную роль в регуляции аллергического иммунного ответа. Исследование концентраций цитокинов IFN- γ и IL-4, отражающих функциональную активность CD4⁺Т-лимфоцитов-хелперов 1-го и 2-го типов, соответственно, является актуальным для оценки активности воспаления, определяющей тяжесть течения астмы, уровень контроля над БА и прогноз при этом заболевании.

Целью нашего исследования было выявить особенности профиля цитокинов у пациентов с аллергической, неаллергической и смешанной формами БА.

Материал и методы

Обследовано 60 пациентов с БА в период ремиссии заболевания. Средний возраст пациентов (медиана и интерквартильный размах) составил 45 лет (от 31 до 53 лет). Группа включала 23% (14) мужчин и 77% (46) женщин. В группу контроля вошли 15 практически здоровых лиц, возраст которых составил 47 лет (от 35 до 53 лет). Группа включала 40% (6) мужчин и 60% (9) женщин. Статистически значимых различий по полу и возрасту между группой пациентов с БА и контрольной группой не было ($p > 0,05$). Диагноз аллергической (астма с преобладанием аллергического компонента), неаллергической и смешанной форм БА устанавливался нами в соответствии с МКБ-10. При определении формы заболевания учитывались данные анамнеза и предшествующего аллергологического обследования, включавшего кожные тесты и/или определение аллергенспецифических IgE в крови. При определении степени тяжести и уровня контроля над БА использовались классификация тяжести БА и классификация по уровням контроля над БА [9].

Исследование показателей функции внешнего дыхания, проводилось на компьютерном спирографе «МАС-1» (Беларусь). Концентрации цитокинов интерлейкина-4 (IL-4) и интерферона- γ (IFN- γ) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 8,0 (StatSoft, Inc., США). Применялись критерии Шапиро-Уилка, Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Спирмена, χ^2 Пирсона, двусторонний точный критерий Фишера. За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза равную 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Длительность БА (медиана и интерквартильный размах) составила 8,5 лет (от 2,5 до 16 лет). У 22% (13) пациентов была выявлена аллергическая форма БА, у 10% (6) пациентов – неаллергическая и у 68% (41) пациента – смешанная форма БА. У 20% (12) пациентов наблюдалось легкое течение БА, у 45% (27) пациентов – среднетяжелое и у 35% (21) пациентов – тяжелое течение астмы. Контролируемое течение БА имели 33% (20) пациентов, частично контролируемое течение – 32% (19) пациентов, неконтролируемое течение – у 35% (21) пациентов. Базисную терапию принимали 87% (52) пациентов, не принимали базисную терапию – 13% (8) пациентов.

В работах, выполненных нами ранее, были выявлены особенности клинического течения БА в зависимости от формы заболевания, продемонстрирована динамика показателей концентрации цитокинов IL-4 и IFN- γ в периоды обострения и ремиссии астмы, а также выявлены особенности цитокинового профиля у пациентов с разными уровнями контроля над БА [10–14]. Целью настоящего исследования явилось выявить особенности профиля цитокинов у пациентов в зависимости от формы БА.

Предваряя сравнительный анализ показателей концентрации цитокинов в группах пациентов с аллергической, неаллергической и смешанной формами БА и контрольной группе, следует отметить, что поскольку группы не отличались по полу ($\chi^2=7,06$ $p>0,05$), тяжести течения астмы ($\chi^2=6,98$ $p>0,05$), уровню контроля над БА ($\chi^2=5,36$ $p>0,05$), приему базисной терапии ($\chi^2=4,76$ $p>0,05$), но отличались по возрасту ($H=12,74$ $p<0,01$), нами был проведен корреляционный анализ по Спирмену между возрастом и показателями концентрации цитокинов в группах пациентов с разными формами БА и контрольной группе, в результате которого не было установлено корреляционных связей между показателями концентрации цитокинов и возрастом ($p>0,05$).

Концентрации цитокинов IFN- γ и IL-4 в сыворотке крови практически здоровых лиц и пациентов с разными формами БА представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Концентрации цитокинов IFN- γ и IL-4 в сыворотке крови практически здоровых лиц и пациентов с разными формами бронхиальной астмы, Ме (25%-75%)

Цитокины	Группа			
	Пациенты с аллергической формой БА (n=13)	Пациенты с неаллергической формой БА (n=6)	Пациенты со смешанной формой БА (n=41)	Практически здоровые лица (n=15)
IFN- γ , пг/мл	13,34 (12,47-15,19)	12,52 (11,24-12,73)	13,45 (12,12-16,35)	2,35 (1,44-3,99) *
IL-4, пг/мл	107,79 (62,19-201,18)	106,65 (97,69-126,55)	174,66 (120,12-203,90)	1,53 (0,96-1,99) *
IFN- γ /IL-4	0,104 (0,067-0,215)	0,108 (0,092-0,130)	0,090 (0,061-0,130)	1,44 (1,17-1,69) *

Примечания:

1. БА – бронхиальная астма, IFN- γ – интерферон- γ , IL-4 – интерлейкин-4;
2. * – $p<0,001$ по сравнению с группами пациентов с аллергической, неаллергической и смешанной формами БА.

Как видно из таблицы 1, у пациентов с аллергической, неаллергической и смешанной формами БА по сравнению с группой практически здоровых лиц отмечается повышение уровней цитокинов IFN- γ и IL-4, преимущественно за счет IL-4, что отражает активность воспалительного процесса с преобладанием Th2-клеток.

У пациентов с БА по сравнению с группой практически здоровых лиц соотношение концентраций цитокинов IFN- γ и IL-4 снижено: при аллергической форме БА – в 13,9 раз, при неаллергической форме БА – в 13,3 раза, а при смешанной форме БА – в 16 раз (таблица 1).

В то время как, не получено статистически значимых различий между группами пациентов с аллергической, неаллергической и смешанной формами БА по концентрациям IFN- γ ($H=1,46$ $p>0,05$), IL-4 ($H=2,85$ $p>0,05$) и соотношению концентраций IFN- γ /IL-4 ($H=1,98$ $p>0,05$) (таблица 1).

Заключение

Таким образом, для пациентов с БА, независимо от формы заболевания, характерно снижение соотношения концентраций IFN- γ и IL-4, отражающее активность воспалительного процесса и выраженность дисбаланса Th1/Th2 с преобладанием Th2-лимфоцитов.

Литература

1. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2006. – № 1. – С. 26–35.
2. Do cytokine expression and airway remodeling in asthma depend on eosinophilic inflammation? / S. Baraldo [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – №179. – P. A3920.
3. Kips, J.C. Cytokines in asthma / J.C. Kips // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol.18, suppl. 34. – P. S24–S33.
4. Chung, K.F. Cytokines in asthma / K.F. Chung, P.J. Barnes // *Thorax.* – 1999. – Vol. 54, №9. – P. 825–857.
5. Медуницын, Н.В. Цитокины и аллергия / Н.В. Медуницын // *Иммунология.* – 1999. – №5. – С. 5–9.
6. Рабсон, А. Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. – М. : Мир, 2006. – 320 с.
7. Филянская, Е.Г. Th2-иммунный ответ и цитокины в патогенезе бронхиальной астмы у детей / Е.Г. Филянская, В.В. Ботвиньева // *Рос. педиатр. журн.* – 2003. – №5. – С. 39–42.
8. Wills-Karp, M. Immunologic basis of antigen-induced airway hyperresponsiveness / M. Wills-Karp // *Annu. Rev. Immunol.* – 1999. – Vol.17. – P. 255–281.
9. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) / под ред. А.Г. Чучалина. – Пересмотр 2006. – М. : Атмосфера, 2007. – 104 с.
10. Антонович, Ж.В. Особенности клинического течения бронхиальной астмы в зависимости от формы заболевания / Ж.В. Антонович, В.П. Царев, Т.С. Олейник, М.И. Журович // *Актуальные вопросы внутренних болезней: материалы XII съезда терапевтов Республики Беларусь (17-18 мая 2012 года)* / под ред. Н.Ф. Сороки, В.А. Снежицкого (отв. ред.), Л.В. Янковской. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – С. 19–23.
11. Антонович, Ж.В. Естественные регуляторные Т-клетки и цитокины у больных бронхиальной астмой в разные периоды заболевания / Ж.В. Антонович, В.П. Царев, Н.В. Гончарова // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* – 2009. – № 4. – С. 35–44.
12. Антонович, Ж.В. Естественные регуляторные Т-клетки и цитокины у больных бронхиальной астмой с разными уровнями контроля бронхиальной астмы / Ж.В. Антонович, В.П. Царев, Н.В. Гончарова // *Здравоохранение.* – 2010. – № 1. – С. 4–10.
13. Антонович, Ж.В. Биологические маркеры активности воспаления при бронхиальной астме / Ж.В. Антонович, Н.В. Гончарова // *Медэлектроника – 2012. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии : сб. науч. ст. VII междунар. науч.-техн. конф. (Минск, 13–14 декабря 2012 года).* – Минск : БГУИР, 2012. – С.131–133.
14. Antanovich, Zh. Association between T-regulatory cells blood content and Th2 cells activity in asthma / Zh. Antanovich, V. Tsarev, N. Goncharova // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol.42, suppl. 57, P1841, September 2013, 23rd Annual ERS Congress Abstracts, Barselona, Spain.