

## ЦИТОКИНЫ ЛАВАЖНОЙ ЖИДКОСТИ И СЫВОРОТКИ КРОВИ КАК КЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НЕПРЕРЫВНОЙ АКТИВНОСТИ ПЫЛЕВОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Разумов В.В., Еселевич С.А.

ГОУ ДПО "Новокузнецкий институт  
усовершенствования врачей Росздрава",  
Новокузнецк,

Омская государственная медицинская академия,  
Омск

### Актуальность исследования.

У работников, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, в связи с практическим отсутствием клинических и лабораторных признаков активности хронического воспаления пылевой этиологии на донозологической его стадии, представления о механизмах этого воспаления и самом воспалении носят гипотетический характер до тех пор, пока не разовьются клинически манифестные признаки пылевого бронхита (ПБ) или пневмокониоза (ПК) – атрофическая бронхопатия, пневмокониотические рентгенологические изменения в легочной ткани, присоединение инфекции или дыхательной недостаточности. Чтобы ни писалось об иммунологических механизмах этого воспаления (Измеров Н.Ф., Дуева Л.А., Милишников В.В., 2000; Дуева Л.А., 2003), не существует ни лабораторных признаков донозологических стадий этого воспаления, ни иммунологических мер профилактики пылевой патологии органов дыхания (ППОД). Хотя нарушения некоторых иммунологических показателей и выявляются у больных на финальной, то есть склерозирующей стадии ППОД, они также не определяют специфических мер ее лечения, будь то ПБ или ПК. Поскольку склерозирующему финалу хронического воспаления сопутствует малая кооперация Т-лимфоцитов с фибробластами (Маянский Д.Н., 1991), в сочетании с вышеизложенным складывается впечатление о вторичном привлечении, но не патогенетическом участии, иммунной системы в развитии и течении хронического воспаления при большинстве форм ППОД. Кроме того, скромным характером иммунологических перестроек невозможно объяснить системные эффекты хронического пылевого воспаления, проявляющихся в первую очередь изменениям в морфологических и функциональных характеристиках миокарда, известные исследователям как прошлых (Лихачева Е.И. и соавт., 1990), так и настоящих (Шацких Н.А., 2004) лет, и не связанные ни с гипоксией, ни с непосредственным токсическим действием аэрозолей.

### Материал и метод.

В связи с представлениями общей патологии о нарушениях в клеточных кооперациях и межклеточных взаимодействиях как кардинальном патогенезе большинства нозологий нами проведено изучение цитокиновых профилей у 25 больных ПБ и у 14 больных ПК, объединенных в группу больных ППОД. Средний возраст и продолжительность профессионального стажа составили  $51,9 \pm 1,0$  и  $23,4 \pm 1,1$  лет соответственно; соотношение численности работающих и пенсионеров – 8 к 31; продолжительность пенсионерского периода –  $5,9 \pm 1,1$  лет; значения ФЖЕЛ %, ОФВ<sub>1</sub>

% и индекса Тиффно –  $75,5 \pm 3,4$  %,  $74,3 \pm 3,7$  % и  $98,8 \pm 2,0$  %. 82 % случаев относились к полной или неполной ремиссии хронического воспаления. Методом ИФА определялось содержание одноименных цитокинов (ЦТ; pg/ml): в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ), обозначаемых как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , и в сыворотке, обозначаемых как ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 и TNF- $\alpha$  соответственно. Кроме общеклинического обследования изучался клеточный состав БАЛЖ, 12 показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также фагоцитоз; уровни лактоферрина сыворотки крови и БАЛЖ, сывороточные значения С<sub>3</sub>- и С<sub>4</sub>- фракций комплемента.

### Результаты исследований.

Данные комплексного клинического обследования исключили инфекционно-воспалительную природу воспаления в бронхолегочной системе. В периферической крови достоверной корреляционной связью с клинической степенью активности процесса было связано содержание моноцитов и эозинофилов ( $r = -0,45$  и  $0,35$ ), но не нейтрофильных лейкоцитов, хотя в среднем количество клеточных элементов было нормальным.

В сыворотке крови значения Ig A, M и G (гр/л) составили  $2,3 \pm 0,2$ ;  $1,3 \pm 0,01$  и  $15,9 \pm 0,7$  соответственно. Количество клеток (в %) было: CD3<sup>+</sup> –  $62,8 \pm 1,8$ ; CD4<sup>+</sup> –  $35,6 \pm 1,7$ ; CD8<sup>+</sup> –  $19,6 \pm 1,5$  и CD16<sup>+</sup> –  $8,7 \pm 0,7$ . Активность фагоцитоза составила  $54,2 \pm 0,9$ %; значение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) –  $1,7 \pm 0,1$ . В целом, иммунологические показатели были нормальными. Выраженность округлых и линейных затемнений в легочной ткани достоверно коррелировала с количеством клеток CD3<sup>+</sup> ( $r=0,44$  и  $0,38$  соответственно); CD8<sup>+</sup> ( $r=0,43$  и  $0,39$ ); CD4<sup>+</sup> ( $r= -0,54$  и  $-0,37$ ) и значением ИРИ ( $r= -0,34$  и  $-0,49$ ). Значение IgG достоверно коррелировали со степенью плотности легочного рисунка ( $r= -0,4$ ).

В БАЛЖ содержание ЦТ обнаруживало выраженный разброс для: ИЛ-1 $\beta$  – от 0 до 632,0 ( $30,4 \pm 16,2$ ); ИЛ-6 – от 0 до 2103,4 ( $243,5 \pm 84,7$ ); ИЛ-4 – от 0 до 113,0 ( $5,9 \pm 2,9$ )

и ФНО- $\alpha$  – от 0 до 123,0 ( $20,7 \pm 4,8$ ). В связи с отсутствием в отечественной литературе публикаций по определению ЦТ БАЛЖ у профпатологических пациентов оценка а уровня их нами затруднена. Однако индуцибельный характер образования ЦТ позволяет говорить о воспалительной их природе. Достоверно коррелировали показатели: количества альвеолярных макрофагов (АМ) и нейтрофильных лейкоцитов в БАЛЖ ( $r=0,46$  и  $0,34$ ); ИЛ-6, количества АМ, клеток плоского и мерцательного эпителия ( $r=0,41$ ;  $0,40$  и  $-0,33$  соответственно); клиническая оценки степени активности воспаления и ИЛ-6 ( $r=0,40$ ); ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,55$ ); курения и ИЛ-6 ( $r= -0,35$ ); ФНО- $\alpha$ , степень выраженности эмфиземы легких и ИЛ-1 $\beta$  ( $r= -0,53$ ); степень выраженности дискнезии трахеобронхиального дерева и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,37$ ); возраст пациентов на период обследования и ИЛ-6 ( $r=0,40$ ).

Значения С<sub>3</sub>- и С<sub>4</sub>- фракций комплемента, лактоферрина сыворотки крови и 12 показателей клеточного и гуморального иммунитета не имели достоверной связи с уровнем ЦТ БАЛЖ. Значения ФЖЕЛ% и ОФВ<sub>1</sub>%, а также продолжительность профессиональ-

ного стажа, возраст пациента при его начале и окончании, продолжительность пенсионного периода достоверной связью с содержанием ЦТ БАЛЖ также не обнаружили.

Значения сывороточных ЦТ также имели большой разброс для: IL-1 $\beta$  – от 10,6 до 551,5 (71,4 $\pm$ 20,2); IL-4 – от 3,4 до 102,3 (14,3 $\pm$ 3,29); IL-6 – от 5,3 до 31,8 (11,2 $\pm$ 1,0) и TNF- $\alpha$  – от 2,4 до 610,6 (71,4 $\pm$ 22,5). Достоверной связи значений между значениями ЦТ БАЛЖ и сывороткой крови не было выявлено. Существовали достоверные связи показателей: IL-6 – с IL-4, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  ( $r=0,35$ ;  $0,30$  и  $0,76$  соответственно); IL-4 – с IL-1 $\beta$  ( $r=0,96$ ); нейтрофилов периферической крови (НФ) – с IL-1 $\beta$ , IL-4 и TNF- $\alpha$  ( $r= -0,39$ ;  $-0,32$  и  $0,32$ ); моноцитов (МЦ) – с IL-1 $\beta$  и IL-4 ( $r=0,36$ ;  $0,33$ ); IL-6 – с C<sub>4</sub>-фракцией комплемента, ИРИ и количеством CD3<sup>+</sup> ( $r= -0,56$ ;  $0,57$ ;  $-0,40$ ); TNF- $\alpha$  – с C<sub>4</sub>-фракцией комплемента и ИРИ ( $r= -0,59$ ;  $0,43$ ); IL-4 – с ИРИ ( $r= -0,35$ ); IL-6 – с выраженностью интерстициальных и узелковых изменений в легочной ткани ( $r= -0,35$ ;  $-0,31$ ); TNF- $\alpha$  – с развитием дискинезии трахеобронхиального дерева, значениями ФЖЕЛ% и ОФВ<sub>1</sub>% ( $r=0,37$ ;  $-0,34$  и  $-0,31$ ). Достоверной связи значения сывороточных ЦТ с хронологическими показателями воздействия повышенной запыленности не было обнаружено.

#### Обсуждение результатов и выводы.

Поскольку усредненные показатели клеточного и гуморального иммунитета соответствовали значению нормы и было нормальным соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры, связь показателей клеточного и гуморального иммунитета с выраженностью признаков склеротических процессов в легких формально позволяет говорить больше об ассоциативном, чем о патогенетическом, ее (связь) характере. Однако, в свете концепции Р.В.Петрова (1987) об иммунологических мобилиях, однонаправленность обратной связи количества CD4<sup>+</sup>, значения ИРИ и содержания IgG с выраженностью линейных и округлых затемней в легочной ткани могла указывать на зависимость степени фиброзирования от относительного преобладания клеточного иммунитета.

Публикаций о содержании ЦТ в БАЛЖ мы не встретили. По полученным данным цитокиновый профиль БАЛЖ был представлен как про- так и противовоспалительными компартаментами и соотносился с локальными особенностями течения воспаления. При этом отмечалась существенная активность противовоспалительного звена, поскольку корреляционные связи были выявлены не только для ИЛ-4, но и для ИЛ-6, занимающего в регуляции воспаления промежуточное, реципрокное положение.

Значительный разброс содержания сывороточных ЦТ при патологии отмечается во всех публикациях. Уровень сывороточных ЦТ в нашем исследовании превышал приводимые в немногих сообщениях значения для контрольных групп. Гиперцитокинемия изученных пептидов, достоверная связь цитокиновой системы (сети) крови с большим количеством систем, причастных к воспалению и развитию фиброзирующего процесса, указывали на системный характер воспаления с некоторым преобладанием провоспалительного звена. Поскольку инфекционная агрессия у

обследованных больных не была актуальной, активация цитокиновой системы свидетельствовала о сохранности воспалительного процесса пылевой этиологии, несмотря на то, что подавляющая часть обследованных уже значительное время не подвергалась воздействию повышенной запыленности. Проявления фиброзирующего процесса коррелировали с повышенным содержанием провоспалительных ЦТ на фоне нормальных показателей клеточного и гуморального иммунитета. Последнее обстоятельство в сочетании с фактом продукции IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  преимущественно нелимфоидными клетками, а также причастностью таковых и к продукции IL-6 позволяет заключить об активации цитокиновой системы факторами неиммунной природы. Повышенное содержание ЦТ в сыворотке крови, а также наличие их в лаважной жидкости может рассматриваться клинически значимыми независимыми маркерами активности хронического воспаления при пылевых бронхитах и пневмокониозах, и определение их должно входить в методы обследования пациентов в профпатологических центрах, занимающихся экспертизой связи заболевания с профессией и реабилитацией.

#### ЛАЗЕРОФОРЕЗ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ КОЖИ

Рязанова Е.А., Хадарцев А.А.

*ГУП НИИ новых медицинских технологий,  
Тула*

**Введение.** Способ лазерофореза основан на способности лазерного излучения возбуждать клеточные мембраны, увеличивая их проницаемость и активируя продвижение биологически активных веществ, используемых в профилактических целях, во внутреннюю среду организма. Одним из таких веществ, широко используемых в дерматологической практике, является гиалуроновая кислота.

**Объект и методы исследования.** У 57 женщин в возрасте 32-35 лет с жалобами на сухость кожи и появление морщин проведено термовизионное исследование кожи на матричном тепловизоре до и после 15-дневного курса фитолазерофореза с 1,5% гелем гиалуроновой кислоты. Оценивалось состояние кожных пор. Для изучения микроциркуляции кожи использовался метод лазерной доплеровской флоуметрии.

**Полученные результаты и их обсуждение.** При лазерной доплеровской флоуметрии до лечения выявлено изменение показателей, свидетельствующее о нарушении микроциркуляции кожи. Анализ термовизионной картины состояния кожных пор также свидетельствовал об ухудшении их функционирования. После проведенной терапии (лазерофорез с 1,5% гелем гиалуроновой кислоты в течение 10 минут ежедневно, на курс 15 процедур) установлено достоверное улучшение показателей микроциркуляции кожи, функционирования кожных пор. Известно синтоксическое действие гиалуроновой кислоты, заключающееся в активации синтоксических программ адаптации (обеспечение преобладания антисвертывающей, парасимпатической, антиоксидантной систем). Поло-