

М.В. Шипилов

КОНЦЕНТРАЦИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-18 У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

УДК 616.9-07-092-037

Обследованы больные ОРВИ средней тяжести в возрасте 15-54 лет с целью определения концентрации интерлейкина-18 в сыворотке крови. Установлено прогностическое значение высокого уровня ИЛ-18, прямо стимулирующего продукцию ИНФ- γ , в остром периоде тяжёлого течения гриппа pH1N1.

Ключевые слова: интерлейкин-18, грипп, парагрипп, аденовирусная инфекция, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, ОРВИ.

Prognostic value of the high level of interleukin-18 is directly stimulating production of interferon- γ in the acute period of serious influenza pH1N1 was established.

Keywords: interleukin-18, influenza, parainfluenza, adenoviral infection, respiratory syncytial virus infection, ARVI.

Введение. Интерлейкин-18 (ИЛ-18) относится к семейству интерлейкина-1, он также, как и интерлейкин-1, является медиатором воспаления. По структуре ИЛ-18 представляет собой белок с молекулярной массой 18 кДа. ИЛ-18 продуцируют, прежде всего, активированные макрофаги в зоне воспаления, однако его могут вырабатывать и другие иммунокомпетентные клетки, а также клетки поджелудочной железы, скелетной мышечной ткани, кожи, почек. ИЛ-18 является активным фактором межклеточного взаимодействия, посредством участия которого в составе цитокиновой сети осуществляется связь между иммунной, эндокринной и нервной системами организма [1, 3]. В настоящее время установлена координирующая роль провоспалительного ИЛ-18 в качестве дополнительного стимулятора продукции интерферона (прежде всего интерферона- γ), определяющего в значительной степени противовирусную защиту организма. Помимо этого ИЛ-18 в синергизме с интерлейкином-12 и интерфероном (α и β) способен вызывать продукцию других (помимо интерферона- γ) провоспалительных цитокинов Th1-лимфоцитами, которые в свою очередь могут привести к разрушению тканей организма путём излишней стимуляции выработки макрофагами фактора некроза опухоли- β , а также свободных радикалов кислорода и окиси азота. Т.о. образом, участие ИЛ-18 в противовирусной защите в большей степени предполагается не столько прямое, сколько связанное с усилением активности других провоспалительных цитокинов (прежде всего интерферона- γ , а через него и фактора некроза опухоли- β), т.е. непрямым путём.

Общеизвестен факт повышенной выработки иммунокомпетентными клетками провоспалительного ИЛ-18, активно участвующего в реализации врождённого иммунитета при внедрении вируса гриппа [6]. При исследовании Chen W.J. et al [5] ДНК больных тяжёлым острым респираторным синдромом (SARS), вызываемым коронавирусом и характеризующимся развитием тяжёлой атипичной пневмонии с высокой летальностью, оказалось, что высокая смертность была связана с полиморфизмом аллелей, кодирующих синтез ИЛ-18. Авторы предполагают, что данные выводы в связи с универсальностью механизмов врождённого иммунитета, кроме коронавируса, могут быть применимыми и к другим респираторным вирусам, в частности к вирусу гриппа.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы явилось исследование динамики уровня провоспалительного ИЛ-18 в сыворотке крови больных острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) с определением возможной прогностической роли данного цитокина при различных ОРВИ.

Материалы и методы исследования. Обследовано 82 больных ОРВИ средней тяжести в возрасте 15-54 лет: гриппом pH1N1 (n=15), гриппом A/H3N2 (n=17), аденовирусной инфекцией (n=17), парагриппом (n=20) и респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией (РС-инфекцией) (n=13). Отдельную группу (n=10) составили больные в возрасте 19-61 года с тяжёлым течением pH1N1 с летальным исходом.

Забор крови производили в остром периоде (1-й–2-й день болезни) и в периоде реконвалесценции (на 7-й–9-й день болезни). Диагноз был подтверждён с помощью метода полимеразной цепной реакции или реакции непрямого гемагглютинации (выявлением специ-

фических антител с ростом их титра в 4 и более раз). Уровень цитокинов определяли в сыворотке крови методом ИФА коммерческими тест-системами "Вектор-Бест" (Россия).

Результаты клинических и лабораторных исследований были внесены в специально разработанные карты индивидуального обследования пациентов с последующим представлением в виде электронных таблиц Microsoft Excel 2007. Статистическая обработка результатов исследований была проведена с использованием пакета StatGraphics 15.0.

Нормальность распределения вариационных рядов (соответствие закону Гаусса) проверяли с помощью критериев согласия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилкса, одного из самых мощных критериев нормальности. При выполнении гипотезы нормальности распределения в качестве точечной оценки характеристики центра группирования значений случайной величины использовали выборочное среднее (M_o) [2]. В случае нормального распределения каждой из выборок межгрупповые различия выявляли при помощи t-критерия Стьюдента (СТ) и точного критерия Фишера для сравнения дисперсий. При невыполнении гипотезы нормальности распределения в качестве точечной оценки характеристики центра группирования значений случайной величины использовали медиану (M_e) – показатель, наименее подверженный влиянию со стороны индивидуальных колебаний признака. Между собой выборки сравнивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (ВМУ) – рангового критерия, хорошо приспособленного для анализа малых выборок и робастного к виду закона их распределения, а также двухвыборочного критерия Колмогорова-Смирнова (КС) [2]. Уровень значимости при проверке

Сравнительная характеристика уровня ИЛ-18 у больных ОРВИ

Группа больных ОРВИ в зависимости от этиологии	Медиана ИЛ-18 (диапазон значений), пг/мл; n – число обследованных пациентов	
	Острый период	Период реконвалесценции
Грипп pH1N1 (среднетяжелое течение)	618,6 (165,5 - 1000), n = 15	433,6 (132,2 - 1000), n = 14
Грипп pH1N1 (тяжелое течение /умершие/)	523,9 (114,9 - 1000) [#] , n = 10	-
Грипп A/H3N2	266,95 (95,2 - 886,8), n = 16	284,2 (98,3 - 373,1), n = 13
Аденовирусная инфекция	267,1 (50,5 - 1000), n = 17	361,75 (64,6 - 1000), n = 12
Парагрипп	394,2 (87,2 - 1000), n = 19	203,8 (106,9 - 1000) [*] , n = 16
РС-инфекция	523,4 (149,3 - 942,6), n = 13	291,2 (85,1 - 903,4), n = 13
Контроль, пг/мл	263,8 (13,7 - 1000), n = 17	

* Достоверные различия показателей в динамике заболевания (ВМУ, КС $p < 0,05$).

[#] Достоверное отличие от контроля (КС $p < 0,05$).

всех статистических гипотез – $p < 0,05$ (доверительная вероятность $> 0,95$).

Контролем служила кровь 17 здоровых доноров в возрасте 19-40 лет ($M = 263,8$ пг/мл). Полученные нами значения ИЛ-18 контрольной группы лиц согласуются со средним показателем, полученным при обследовании сыворотки крови 68 здоровых доноров фирмой-производителем тест-систем "Вектор-Бест": 370 пг/мл (с вариацией от 104 до 650 пг/мл).

Результаты и обсуждение. Сравнительная характеристика динамики концентрации ИЛ-18 в остром периоде и периоде ранней реконвалесценции сыворотки крови больных ОРВИ представлена в таблице.

Острый период. Визуально высокие показатели уровня ИЛ-18 – в сравнении с контролем – характеризовали острый период гриппа pH1N1 (как его среднетяжелое, так и тяжелое течение), а также РС-инфекции. Так, самый высокий уровень отмечен у больных среднетяжелым течением гриппа pH1N1. Хотя он статистически значимо не отличался от нормы, но он был достоверно выше, чем при гриппе A/H3N2, как в остром периоде (СТ $p < 0,05$), так и в периоде реконвалесценции (ВМУ, КС $p < 0,05$), что можно рассматривать как признак дисбаланса функционирования цитокиновой сети при действии на организм нового для человечества вируса гриппа А.

Статистически значимым оказалось повышение уровня ИЛ-18 у больных с тяжелым течением гриппа pH1N1 в сравнении с контролем (КС $p < 0,05$), а также в сравнении с острым периодом гриппа A/H3N2 (ВМУ, КС $p < 0,05$). Концентрация же ИЛ-18 у других групп больных в остром периоде ОРВИ достоверно не была повышена (в сравнении с контролем) (ВМУ, КС $p > 0,05$).

Период реконвалесценции. В периоде реконвалесценции гриппа pH1N1 концентрация ИЛ-18 оставалась на высоком уровне, но не прямо (в сравнении с контролем), а в сравнении с

аналогичным периодом гриппа A/H3N2 (ВМУ, КС $p < 0,05$) и парагриппа (ВМУ, КС $p < 0,05$). В сравнении с реконвалесцентным периодом гриппа A/H3N2 (ВМУ $p < 0,05$) и парагриппа (ВМУ, КС $p < 0,05$) концентрация ИЛ-18 достоверно выше определялась также и при аденовирусной инфекции.

Таким образом, выявлено, что концентрация ИЛ-18 в реконвалесцентном периоде гриппа pH1N1 и аденовирусной инфекции была более высокой в сравнении с тем же уровнем ИЛ-18 при гриппе A/H3N2 и парагриппе.

Несмотря на то, что визуально в большинстве групп пациентов определяются более высокие показатели в остром периоде заболевания с тенденцией к снижению их концентрации к периоду реконвалесценции (что является достаточно характерным для провоспалительных цитокинов, в том числе и ИЛ-18, обеспечивающих иницирование и развитие инфекционного процесса), статистически достоверное снижение уровня ИЛ-18 в периоде реконвалесценции по сравнению с острым периодом выявлено только при парагриппе (ВМУ, КС $p < 0,05$).

Выводы. В основном изменения уровня ИЛ-18 в сыворотке крови больных ОРВИ оказались статистически незначимыми, что свидетельствует о том, что при среднетяжелом течении ОРВИ изученной нами этиологии у находящихся в месте воспаления иммунокомпетентных клеток оказывается достаточно компенсаторных возможностей по синтезу данного цитокина, эффективно действующего даже в минимальных, не отличающихся от норм концентрациях.

Из всех исследованных нами групп ОРВИ изменения уровня ИЛ-18 в крови наиболее ярко были представлены при гриппе pH1N1: в виде относительно высоких показателей (при среднетяжелой форме) и статистически достоверного повышения (при тяжелом течении) (КС $p < 0,05$). Выявленная тенденция высокого уровня ИЛ-18 при

среднетяжелой форме гриппа pH1N1, сменяющаяся статистически значимым повышением концентрации фактора, при утяжелении состояния может свидетельствовать о прогрессирующем повышении активности макрофагов в зоне воспаления с усиленной выработкой ими ИЛ-18, который еще более стимулирует синтез мощного провоспалительного цитокина – интерферона (прежде всего γ), участвующего в реализации патогенетических механизмов "цитокинового шторма (бури)". Т.о. повышенная концентрация ИЛ-18 при тяжелом течении гриппа pH1N1, характеризующимся бесконтрольным выбросом мощных провоспалительных цитокинов [4], также вносит свой "вклад" в процессы повреждения тканей и неизбежный летальный исход.

К периоду реконвалесценции уровень ИЛ-18 остаётся в пределах нормальных значений ($p > 0,05$), однако относительно высокая концентрация, отмеченная при гриппе pH1N1, сохраняется, что свидетельствует о наступлении при данном заболевании неполной лабораторной реконвалесценции. Похожая тенденция в виде более высокого уровня ИЛ-18 (в сравнении с больными гриппом A/H3N2 и парагриппом) характеризует и аденовирусную инфекцию.

Практическое значение. Установлено прогностическое значение высокого уровня ИЛ-18, прямо стимулирующего выработку интерферона- γ , при тяжелом течении гриппа pH1N1; поэтому для оценки состояния иммунного статуса и определения прогноза рекомендуется исследование концентрации ИЛ-18 у больных ОРВИ, прежде всего гриппом pH1N1.

Литература

1. Иванов А.А. Межклеточные и клеточно-матричные взаимодействия в патологии / А.А. Иванов, О.П. Гладких, А.В. Кузнецова, Т.И. Данилова // Молекулярная медицина. – 2005. – №2. – С. 16-21.

Ivanov A.A. Intercellular and cell-matrix interactions in pathology / A.A. Ivanov, O.P. Gladkikh,

A.V.Kuznetsova, T.I. Danilova // Molecular medicine. – 2005. – №2. – с. 16-21.

2. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников / А.И. Кобзарь. – М.: Физматлит, 2006.

Kobzar A.I. Applied mathematical statistics. For engineers and scientific workers / A.I. Kobzar. – M.: Physmatlit, 2006.

3. Симбирцев А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма

/ А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – №1. – С. 9-17.

Simbirtsev A.S. Cytokins – new system of regulations of protection reactions of organism / A.S.Simbirtsev // Cytokins and inflammation. – 2002. – №1 –р 9-17.

4. Bermejo-Martin J. F. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza / J. F. Bermejo-Martin, O. de Lejarazu, T. Pumarola et al. // Crit. Care. 2009. – № 13, Vol. 6. – P. 201.

5. Chen W.J. Nasopharyngeal shedding of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus is associated with genetic polymorphisms / W.J. Chen, J.Y. Yang, J.H. Lin et al // Clin Infect Dis. – 2006. – № 42, Vol. 11. – P. 1561-1569.

6. Sladkova T. The role of cytokines in the immune response to influenza A virus infection / T. Sladkova, F. Kostolansky // Acta Virol. – 2006. – №50, Vol. 3. – P. 151-162.

УДК 613:616.233-002-036.12-053.9
(571.56-25)

С.В. Обутова, Н.И. Логвиненко, З.П. Горохова, Л.В. Щербакова ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА НА ФОРМИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА У ЛИЦ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ В ПОПУЛЯЦИИ Г. ЯКУТСКА

Показано влияние курения на формирование ХБ у лиц 60 лет и старше в популяции г. Якутска.

Ключевые слова: хронический бронхит, курение, пожилой и старческий возраст, городская популяция.

Showing the effect of smoking on the formation of CBs in persons 60 years and older in a population of Yakutsk.

Key words: chronic bronchitis, smoking, elderly age, the urban population

Введение. В Республике Саха (Якутия), по данным Госдоклада от 2009 г., болезни органов дыхания занимают первое место среди других нозологических форм, в 2008 г. заболеваемость болезнями органов дыхания составила 1759,2 (на 100000 чел.), что значительно превышает данные по РФ (1560,9) и почти в 1,5 раза болезненность по Дальневосточному федеральному округу.

Хронический бронхит является наиболее распространенным заболеванием из группы хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ). Среди лиц пожилого и старческого возраста заболеваемость этой патологией значительно выше по сравнению с молодым и зрелым возрастом [8,9]. В современной литературе курение рассматривается как один из ведущих факторов риска и является главенствующей и наиболее важной причиной развития бронхолегочных заболеваний. [1-7].

Высокая частота и тенденция к дальнейшему росту заболеваемости ХБ в Якутии, регионах Сибири и Дальнего Востока, немногочисленные работы, посвященные изучению распростране-

ния и влиянию курения на формирование ХБ в пожилом возрасте, делают актуальным вопросы изучения ХБ у лиц пожилого, старческого возраста и должностителей г. Якутска.

Цель и задачи исследования. Изучить влияние курения на формирование ХБ у лиц 60 лет и старше в популяции г. Якутска у лиц разных этнических групп, проживающих в экстремальных условиях.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явилось население г. Якутска в возрасте 60 лет и старше.

Для проведения популяционного исследования была сформирована репрезентативная выборка в возрасте 60 лет и старше на основе избирательных списков г. Якутска методом случайных чисел с помощью компьютерной программы.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ЯНЦ КМП СО РАМН. От всех обследуемых было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Базой для проведения скрининга являлись поликлиника и Герiatricкий центр Республиканской больницы №3. Группа в возрасте 80 лет и старше, нетранспортабельные лица в возрасте 60 лет и старше обследованы путем подворных (поквартирных) обходов. Долгожители (90 лет и старше), не требующие ухода, обследовались на базе стационара Герiatricкого центра Республиканской больницы № 3.

В базу данных для анализа распространенности ХБ были включены 556 чел.

По этнической принадлежности были выделены 2 группы обследованных: аборигенное (коренные, якуты) и европеоидное население (пришлые).

Среди лиц пожилого и старческого возраста коренные составили 258 чел. (46,4 %), европеоидов было 298 чел. (53,6%).

Все респонденты были обследованы с целью оценки влияния курения на формирование ХБ в изучаемых этнических группах.

По статусу курения респондентов распределили на никогда не куривших, курящих по настоящее время и бывших курильщиков.

Результаты и обсуждение. Из обследованных 556 респондентов признаки хронического бронхита выявлены у 136 чел., что составило 24,5%.

Проведен анализ курения у респондентов с признаками ХБ в возрасте 60 лет и старше (рис. 1).

Из рис.1 видно, что среди респондентов 60 лет и старше с ХБ никогда не курившие составили 64,0%, курильщики – 15,4% и бывшие курильщики – 20,6 %.

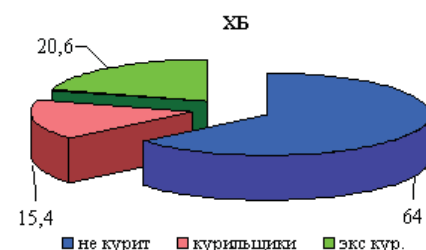


Рис. 1. Частота курения у лиц с признаками ХБ в возрасте 60 лет и старше

ОБУТОВА Светлана Васильевна – врач терапевт, пульмонолог, Герiatricкого центра ГУЗ РБ№3, uthbfh@mail.ru; **ЛОГВИНЕНКО Надежда Ивановна** – д.м.н., доцент ФПК и ППВ ГОУ ВПО НГМУ, nadejda-logvinenko@ru; **ГОРОХОВА Зоя Прокопьевна** – зав. Герiatricким центром ГУЗ РБ№3; **ЩЕРБАКОВА Лилия Валерьевна** – с.н.с. НИИ терапии СО РАМН, sherbakova@iimed.ru.