

Таким образом, у больных с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой начинает формироваться синдром множественной органической дисфункции. Выявлены сроки превалирования в клинической картине нарушения различных функциональных систем. Имеется взаимосвязь между выраженностью дисфункции, количеством вовлеченных систем и исходом исследуемой патологии.

Выводы:

1. У всех больных с ЗЧМТ в критическом состоянии с момента поступления начинает формироваться СМОД, с повреждением ЦНС в виде запускающего механизма.

2. Вовлечение в СМОД функциональных систем происходит по смешанному пути (последовательно и параллельно):

- на 1-е сут — угнетение сознания, нарушение внешнего дыхания, гемодинамические нарушения, нарушение выделительной системы, а также синдром кишечной недостаточности;

- на 3-и сут присоединяется синдром эндогенной интоксикации, нарушение углеводного обмена, гемическая недостаточность;

- на 7-е сут прогрессирует нарушение белкового обмена;

- на 10-е сут — полноценное формирование СМОД из четырех функциональных систем.

3. При сравнении групп пациентов с различным исходом степень дисфункции каждой из систем в группе

пациентов с летальным исходом была в среднем выше на 30%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bone, I. *neurology in practice: sleep and coma* / I. Bone, G.N. Fuller // *Journal of neurology, neurosurgery and Psychiatry*. — 2001. — Vol. 71, № 1. — P.1—2.
2. Виленский, Б.С. Неотложная неврология / Б.С. Виленский. — СПб.: Фолиант, 2006. — 512 с.
3. Савин, И.А. Рекомендации по интенсивной терапии у пациентов с нейрохирургической патологией: пособие / И.А. Савин, М.С. Фокин. — М.: НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН; ООО «ИПК «Индиго», 2013. — 168 с.
4. Царенко, С.В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы / С.В. Царенко. — М.: Медицина, 2009. — 384 с.

REFERENCES

1. Bone, I. *neurology in practice: sleep and coma* / I. Bone, G.N. Fuller // *Journal of neurology, neurosurgery and Psychiatry*. — 2001. — Vol. 71, № 1. — P.1—2.
2. Vilenskii, B.S. *Neotlozhnaya neurologiya* / B.S. Vilenskii. — SPb.: Foliant, 2006. — 512 s.
3. Savin, I.A. *Rekomendacii po intensivnoi terapii u pacientov s neirohirurgicheskoi patologiei: posobie* / I.A. Savin, M.S. Fokin. — M.: NII neirohirurgii im. akad. N.N. Burdenko RAMN; ООО «ИПК «Индиго», 2013. — 168 s.
4. Carenko, S.V. *Neiroteanimatorologiya. Intensivnaya terapiya cherepno-mozgovoi travmy* / S.V. Carenko. — M.: Medicina, 2009. — 384 s.

© А.В. Жестков, М.С. Блинчикова, 2013

УДК 616.248-07:616.15-074:613.84

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У КУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ ЖЕСТКОВ, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. 260-33-61, e-mail: zhestkovav@yandex.ru

МАРИНА СЕРГЕЕВНА БЛИНЧИКОВА, заочный аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, тел. 8-917-102-50-07, e-mail: marina_blinchikova@mail.ru

Реферат. Цель исследования — проанализировать данные цитокинового профиля курящих больных бронхиальной астмой, особенности влияния курения на иммунологические показатели крови пациентов. *Материал и методы.* В исследование включены 44 больных с бронхиальной астмой в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст — 51,8 года). *Результаты и их обсуждение.* Доказано, что у курящих пациентов с диагностированной бронхиальной астмой повышены показатели ИЛ-17, VEGF и ТСПП, индуцирующие воспаление и значительно снижена концентрация противовоспалительного ИЛ-10. Кроме того, было показано, что данные изменения более выражены у курящих пациентов при большом количестве выкуриваемых за день сигарет и длительном стаже активного курения. *Заключение.* У курящих лиц по сравнению с некурящими больными бронхиальной астмой более выражены изменения цитокинового профиля периферической крови.

Ключевые слова: бронхиальная астма, цитокиновый профиль, курение, тимусный стромальный лимфопоэтин, фактор роста эндотелия сосудов.

CYTOKINE PROFILE OF PERIPHERALS BLOOD OF SMOKING PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

ALEXANDER V. ZHESTKOV, professor, the head of the chair of clinical Microbiology, Immunology and Allergology of the Samara State Medical University, tel. 260-33-61, e-mail: zhestkovav@yandex.ru

MARINA S. BLINCHIKOVA, the correspondence PhD student of the chair of clinical Microbiology, Immunology and Allergology of the Samara State Medical University, tel. 8-917-102-50-07, e-mail: marina_blinchikova@mail.ru

Abstract. *Purpose of the study:* to review the options of immunological profile in smoking patients with bronchial asthma, the features of the impact of smoking on the immunological options of patients' blood. *Materials and methods.* The study included 44 patients with bronchial asthma at the age from 18 to 65 years old (the average age of the 51,8 years).

Results and their discussion. It was proven that smoking patients with diagnosed bronchial asthma had upgraded levels of IL-17, VEGF and TSLP, inducing inflammation, and significantly reduced level of anti-inflammatory IL-10. In addition, it was proven that these changes were more expressed in smoking patients, smoking a large number of cigarettes during the day and with a long record of active smoking. **Conclusion.** The smoking patients had expressed changes of the cytokine profile compared to the non-smoking patients with bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, cytokine profile, smoking, thymic stromal lymphopoietin, vascular endothelial growth factor.

Введение. Работа иммунной системы регулируется растворимыми медиаторами, называемыми цитокинами. Важным свойством цитокинов является их участие в развитии и поведении клеток-эффекторов иммунной системы. Они играют важную роль в управлении гиперчувствительностью и воспалительным ответом и в некоторых случаях могут способствовать развитию острого или хронического повреждения тканей и органов [1].

ИЛ-10 — противовоспалительный цитокин с молекулярной массой 17-21 кДа. Он обладает многими противовоспалительными свойствами, включая способность подавлять лихорадку, а также иммуномодулирующим и иммуносупрессивным эффектами. Продуцируется Т-клетками (Th2), моноцитами/макрофагами, тучными клетками и кератиноцитами. Он подавляет продукцию всех провоспалительных цитокинов, интерферона, пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, а также секрецию активированными моноцитами ИЛ-1 β , ФНО (фактор некроза опухоли) и ИЛ-6. Но одновременно ИЛ-10 может стимулировать синтез IgE. В результате он способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа, обуславливая антипаразитарную защиту и аллергическую реактивность организма. ИЛ-10 играет важную роль в патофизиологии многих иммуноопосредованных заболеваний, в том числе бронхиальной астмы [2].

Интерлейкин — 17 (ИЛ-17), который вырабатывается Т-клетками, был открыт сравнительно недавно, он проявляет плеiotропную биологическую активность по отношению к различным типам клеток и выполняет множество разнообразных функций в организме. Осуществляет связь между иммунной и гемопозитической системами, стимулирует стромальные клетки костного мозга. Кроме того, ИЛ-17 индуцирует секрецию провоспалительных цитокинов, обеспечивает дифференцировку гемопозитических клеток-предшественников [3].

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor, фактор роста эндотелия сосудов) — один из членов семейства структурно близких между собой белков, которые являются лигандами для семейства рецепторов VEGF. VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов (ангиогенез) и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка), связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами (рецептором-1 VEGF и рецептором-2 VEGF) и активируя их. Эти рецепторы экспрессируются клетками эндотелия стенки кровеносных сосудов. Связывание VEGF с этими рецепторами запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге стимулирует рост эндотелиальных клеток сосуда, их выживание и пролиферацию. Эндотелиальные клетки участвуют в таких разнообразных процессах, как вазоконстрикция и вазодилатация, презентация антигенов, а также служат очень важными элементами всех кровеносных сосудов. Таким образом, стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе ангиогенеза [4].

Тимусный стромальный лимфопоэтин (ТСЛП) — это медиатор аллергического воспаления, который в норме синтезируется эпителиальными клетками, кератиноцитами и стромальными клетками. Недавно было обнаружено, что активированные аллергеном базофилы тоже способны синтезировать ТСЛП, что он необходим для инициации Th2-ответа. ТСЛП оказывает влияние на многие типы клеток: дендритные клетки, естественные киллеры, мастоциты. Дендритные клетки отвечают на влияние ТСЛП секрецией ряда молекул, в том числе HLA класса II, sCD40, sCD80, OX40L и др. После ТСЛП-стимуляции они направляют дифференцировку CD₄⁺-Т-клеток в проаллергические Th2-лимфоциты. Гиперпродукция ТСЛП индуцирует самопроизвольное развитие воспаления дыхательных путей и атопического дерматита [5].

Таким образом, изучаемые показатели играют важную роль в иммунопатогенезе бронхиальной астмы, так как непосредственно влияют на развитие воспалительных изменений в дыхательных путях. *Целью исследования* был анализ влияния активного курения на отдельные показатели цитокинового профиля у взрослых пациентов, страдающих бронхиальной астмой.

Материал и методы. В исследование включены 44 больных с бронхиальной астмой в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст — 51,8 года) с различной степенью тяжести заболевания, находившиеся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении № 2 ММУ ГКБ № 4 г. Самары. Диагноз бронхиальной астмы был установлен согласно критериям GINA (Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы, пересмотр 2011 г.) [6]. Наличие или отсутствие факта курения устанавливалось путем опроса пациентов. Расчет индекса курящего человека (ИКЧ) производился путем умножения количества выкуренных за день сигарет на количество месяцев в году, в течение которых человек курил. Иммунологические исследования проводилось на базе Института экспериментальной медицины и биотехнологий ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора «Цитокин-Стимул-Бест» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Проводилось измерение спонтанного и митогениндуцированного уровня ИЛ-10, ИЛ-17 и VEGF в венозной крови пациентов.

Расчет и оценка полученных результатов выполнены на IBM-совместимом компьютере с операционной системой Windows XP с использованием пакета программ «MS Excel 2007» (Microsoft), пакета статистической обработки данных SPSS 12.0.2 и «Statistica, 6.0» (Statsoft). Полученные цифровые значения обрабатывали методами вариационной статистики. Средние значения переменных в таблицах представлены в виде M+m (выборочное среднее \pm выборочная стандартная ошибка), вне зависимости от использовавшегося критерия. Достоверность различий оценивалась по уровню значимости (p). За достоверность различий принима-

лись значение p — 0,1; 0,05; 0,01; 0,001, вероятность различий составляла 95% и более.

Результаты и их обсуждение. Из 44 участников исследования потребителями табака являлись 21 человек, из них 18 мужчин и 3 женщины в возрасте от 18 до 42 лет. Для каждого из курящих больных, страдающих БА, был определен индекс курящего человека (ИКЧ), который у курящих пациентов, вошедших в данное исследование, варьировал в диапазоне от 45 до 480. Некурящих пациентов среди исследуемых было 23 человека, из них 6 мужчин и 17 женщин в возрасте от 18 до 65 лет.

При исследовании уровня спонтанной продукции ИЛ-10 были получены следующие данные: у всех 21 курящего и 10 некурящих пациентов уровень данного показателя не выходит за пределы 50 пг/мл и находится в диапазоне от (0,1±1,01) до (47,6±2,12) пг/мл. Курящие пациенты с ИКЧ более 160 имели наиболее низкую концентрацию ИЛ-10 в периферической крови, не превышающую (40,6±1,03) пг/мл. У 13 некурящих пациентов уровень ИЛ-10 был более 50 пг/мл [в диапазоне от (50,0±2,08) до (53,4±1,19) пг/мл].

При определении уровня спонтанной продукции ИЛ-17 в венозной крови пациентов были получены следующие результаты: среди курящих больных БА 18 человек имели уровень спонтанного ИЛ-17 от 1 до 10 пг/мл [в диапазоне от (1,1±2,23) до (3,3±2,07) пг/мл], и только 3 курящих больных БА имели уровень спонтанного ИЛ-17 менее 1 пг/мл [от 0,0 до (0,9±1,04) пг/мл]. Концентрация ИЛ-17 в периферической крови была наиболее высокой у 5 курящих пациентов с ИКЧ более 160 и превышала 1,3 пг/мл.

Среди некурящих пациентов 15 человек имели уровень спонтанного ИЛ-17 от 1 до 10 пг/мл [в диапазоне от (1,1±1,03) до (2,5±2,05) пг/мл], 8 некурящих лиц имели концентрацию спонтанного ИЛ-17 менее 1 пг/мл [от 0,0 до (0,9±1,01) пг/мл] (табл. 1).

При исследовании уровня спонтанной продукции VEGF в периферической крови пациентов были получены следующие данные: среди курящих пациентов у 16 человек уровень спонтанной продукции VEGF находился в пределах от 32 до 150 пг/мл [в диапазоне от (32,6±1,14) до (137,6±2,34) пг/мл], у 5 курящих пациентов уровень спонтанной продукции VEGF был более 150 пг/мл [в диапазоне от (153,1±2,36) до (211,4±3,01) пг/мл]. Наиболее высокая концентрация VEGF (от 180 до 211 пг/мл) была выявлена среди курящих пациентов с ИКЧ более 160. Среди некурящих пациентов уровень VEGF находился в пределах от

(32±1,26) до (150±2,06) пг/мл у 22 человек, у 1 человека он превысил 150 пг/мл, составив 201,2 пг/мл. Уровень спонтанной продукции VEGF менее 32 пг/мл не выявлен ни у одного пациента (табл. 2).

Уровень индуцированной продукции ИЛ-10 у 13 курящих пациентов находился в пределах от 7 до 130 пг/мл [в диапазоне от (8,1±1,13) до (129,6±2,09) пг/мл], а у 8 курящих лиц превысил 130 пг/мл [от (136±2,45) до (844±2,13) пг/мл]. Наиболее низкая концентрация индуцированного ИЛ-10 [от (8,1±1,54) до (45,2±1,07) пг/мл] была определена у 8 курящих пациентов с ИКЧ более 160. Среди некурящих пациентов уровень индуцированной продукции ИЛ-10 превышал 130 пг/мл у всех 23 человек [в диапазоне от (133,7±2,03) до (654,0±2,74) пг/мл]. Концентрация индуцированной продукции ИЛ-17 у всех курящих лиц (21 чел.) находилась в пределах от 70 до 1500 пг/мл [в диапазоне от (74,3±2,13) до (1376,1±2,78) пг/мл]. Наиболее высокая концентрация индуцированного ИЛ-17 [от (1001,2±2,45) до (1376,1±2,89) пг/мл] выявлена у курящих пациентов с ИКЧ более 160. У некурящих пациентов уровень индуцированной продукции ИЛ-17 составил от 70 до 1500 пг/мл [в диапазоне от (73,4±2,14) до (1274,4±2,56) пг/мл] у 20 человек и менее 70 пг/мл — у 3 человек.

Уровень индуцированной продукции VEGF у 19 курильщиков превысил 300 пг/мл, он находился в диапазоне от (314±2,45) до (612±2,93) пг/мл. У 2 курящих пациентов содержание индуцированной продукции VEGF было в пределах от 100 до 300 пг/мл, составив 124,3 и 216,7 пг/мл соответственно. Наиболее высокая концентрация индуцированного VEGF (от 318,6 пг/мл до 612 пг/мл) была определена у курящих пациентов с ИКЧ более 160. Среди некурящих пациентов у 16 человек наблюдался уровень индуцированной продукции VEGF от 100 до 300 пг/мл [в диапазоне от (113,5±1,12) пг/мл до (278,5±2,01) пг/мл], у 7 некурящих лиц соответствующий уровень превысил 300 пг/мл [в диапазоне от (303,4±1,43) пг/мл до (598,3±2,41) пг/мл]. Концентрации индуцированной продукции VEGF ниже 100 пг/мл не выявлено ни у одного пациента.

Уровень продукции тимусного стромального лимфоцитина был исследован у 16 человек, страдающих бронхиальной астмой, в возрасте от 20 до 64 лет. Среди них 8 человек являлись курильщиками, 8 человек не курили. У некурящих больных бронхиальной астмой выявлена концентрация ТСЛП в диапазоне от (4,3±1,09) пг/мл до (49,7±2,19) пг/мл. У курящих пациентов выявленный уровень ТСЛП был существенно выше по сравнению с некурящими лицами в диапазоне

Таблица 1

Уровни спонтанной продукции ИЛ-10, ИЛ-17 и VEGF у курящих и некурящих пациентов с БА

Пациенты	ИЛ-10		ИЛ-17		VEGF		
	0—50 пг/мл	>50 пг/мл	1—10 пг/мл	<1 пг/мл	<32 пг/мл	32—150 пг/мл	>150 пг/мл
Курящие (21 чел.)	21	—	18	3	—	16	5
Некурящие (23 чел.)	10	13	15	8	—	22	1

Таблица 2

Уровни индуцированной продукции ИЛ-10, ИЛ-17 и VEGF у курящих и некурящих пациентов с БА

Пациенты	ИЛ-10		ИЛ-17		VEGF		
	7—130 пг/мл	>130 пг/мл	70—1500 пг/мл	<70 пг/мл	<100 пг/мл	100—300 пг/мл	>300 пг/мл
Курящие (21 чел.)	13	8	21	—	—	2	19
Некурящие (23 чел.)	—	23	20	3	—	16	7

от $(61,1 \pm 2,54)$ пг/мл до $(284,8 \pm 2,38)$ пг/мл. Наиболее высокая концентрация ТСЛП [от $(64,3 \pm 1,79)$ пг/мл до $(284,8 \pm 2,16)$ пг/мл] в периферической крови была определена у 5 курящих пациентов с ИКЧ более 160.

Выводы. На основании проведенного исследования были сделаны выводы о том, что у курящих больных бронхиальной астмой значительно снижен уровень как спонтанной, так и индуцированной продукции ИЛ-10 по сравнению с некурящими больными БА, что может свидетельствовать об угнетении его функций, в частности противовоспалительных, при сочетании БА и курения. У курящих больных с ИКЧ более 160 концентрация спонтанного и индуцированного ИЛ-10 оказалась ниже, чем у курильщиков с ИКЧ менее 120. Кроме того, у курящих больных БА выявлен повышенный уровень спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-17 по сравнению с группой некурящих пациентов, что позволяет сделать заключение о том, что провоспалительная функция ИЛ-17 при БА у курильщиков выражена больше, чем у некурящих пациентов с БА. Наиболее высокая концентрация ИЛ-17 (спонтанного и индуцированного) определялась у курящих пациентов с ИКЧ более 160.

Помимо этого, среди курящих пациентов с БА выявлено большее число лиц с повышенным уровнем спонтанной и индуцированной продукции VEGF по сравнению с некурящими больными БА. Концентрация VEGF была выше у курящих больных с ИКЧ более 160. Это может свидетельствовать о более выраженной гипоксии и более активном процессе повреждения эндотелия бронхов у курящих пациентов с астмой по сравнению с некурящими.

При исследовании концентрации ТСЛП в крови больных бронхиальной астмой было установлено, что у курящих пациентов уровень ТСЛП существенно повышен по сравнению с таковым у некурящих лиц. Кроме того, концентрация ТСЛП была выше у курящих больных с ИКЧ более 160. Это может являться свидетельством того, что экспрессия ТСЛП возрастает при употреблении табака. Повышенная концентрация ТСЛП, как следствие, вызывает более выраженные воспалительные изменения дыхательных путей у потребителей табака по сравнению с некурящими пациентами.

Длительное употребление табака и выкуривание большого количества сигарет в течение суток оказывают выраженное негативное влияние на состояние дыхательных путей больных, страдающих бронхиальной астмой, а также на функционирование иммунной

системы таких пациентов. Патологические изменения дыхательной системы и иммунного статуса больных БА более выражены у курящих лиц по сравнению с некурящими пациентами.

Сделанные по результатам исследования выводы требуют активной врачебной тактики по снижению распространенности курения, особенно среди пациентов пульмонологического и аллергологического профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / под ред. А.С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество, 2012. — С.18—20.
2. Койко, Р. Иммунология / Р. Койко, Д. Саншайн, Э. Бенджамини. — М.: Издат. центр «Академия», 2008. — С.170—171.
3. Сибиряк, С.В. Цитокиновая регуляция биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных соединений / С.В. Сибиряк, В.А. Черешнев, А.С. Симбирцев [и др.]. — Екатеринбург, 2006. — С.20—21.
4. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С.16—23.
5. Черешнев, В.А. Иммунофизиология / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Климин, Е.В. Лебедева. — Екатеринбург: УрО РАН, 2002. — С.118—121.
6. DeFranco, A.L. Immunity. The immune response in infections and inflammatory disease / A.L. DeFranco, R.M. Lockley, M. Robertson. — London, 2007. — P.97—99, 130—131.

REFERENCES

1. Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronhial'noi astmy (peresmotr 2011 g.) / pod red. A.S. Belevskogo. — M.: Rossiiskoe respiratornoe obschestvo, 2012. — S.18—20.
2. Koiko, R. Immunologiya / R. Koiko, D. Sanshain, E. Bendzhamini. — M.: Izdat. centr «Akademiya», 2008. — S.170—171.
3. Sibiryak, S.V. Citokinovaya regulyaciya biotransformacii ksenobiotikov i endogennyh soedinenii / S.V. Sibiryak, V.A. Chereshev, A.S. Simbircev [i dr.]. — Ekaterinburg, 2006. — S.20—21.
4. Simbircev, A.S. Citokiny: klassifikaciya i biologicheskie funkcii / A.S. Simbircev // Citokiny i vospalenie. — 2004. — T. 3, № 2. — S.16—23.
5. Chereshev, V.A. Immunofiziologiya / V.A. Chereshev, B.G. Yushkov, V.G. Klimin, E.V. Lebedeva. — Ekaterinburg: UrO RAN, 2002. — S.118—121.
6. DeFranco, A.L. Immunity. The immune response in infections and inflammatory disease / A.L. DeFranco, R.M. Lockley, M. Robertson. — London, 2007. — P.97—99, 130—131.