

Клінічне значення інтерлейкіну-18 та інтерлейкіну-10 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою

А. Я. Меленевич

Харківський національний медичний університет, Україна

Проблема хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) стає все актуальнішою у зв'язку з ростом її поширеності та несприятливими наслідками як у світі, так і в Україні.

Мета роботи – оцінити рівень інтерлейкіну-18 (ІЛ-18) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Матеріали та методи. Обстежили 87 хворих на ХОЗЛ професійної етіології GOLD 2–3, груп В, С, D. В основну групу ввійшли 67 хворих на ХОЗЛ у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії, у групу порівняння – 20 хворих на ХОЗЛ. На підставі аналізу клініко-анамнестичних, антропометричних, спірометричних даних і рентгенографії органів грудної клітки пацієнтів поділили на фенотипи: емфізематозний, бронхітичний, фенотип із частими загостреннями та астма-ХОЗЛ перехресний синдром (АХПС). Обстеження виконали в період ремісії, який характеризувався стабільними клінічними симптомами та показниками функції зовнішнього дихання. Всі хворі отримували стандартну базову терапію згідно зі стадією захворювання. Діагноз ХОЗЛ та його ступінь тяжкості встановлювали згідно з наказом МОЗ України від 27 червня 2013 року № 555 та рекомендаціями GOLD 2017. Усім хворим здійснили загальноклінічне та лабораторне обстеження, пульсоксиметрію, дослідження функції зовнішнього дихання, електрокардіографію, ехокардіографію та рентгенографію органів грудної клітки. ІЛ-18 та ІЛ-10 визначали в периферичній крові методом імуноферментного аналізу, використовуючи тест-системи «Bender MedSystems, GmbH» (Австрія). У контрольну групу ввійшли 20 практично здорових осіб, які репрезентативні за віком і статтю. Статистичне опрацювання даних, що отримали, проводили непараметричними методами статистики. Вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U-критерію Манна–Уїтні. Усі статистичні тести були двобічними, відмінності вважали значущими за $p < 0,05$.

Результати. Аналіз рівнів ІЛ-18 у пацієнтів основної групи, групи порівняння та контролю показав статистично значущі відмінності. Найзначніше підвищення ІЛ-18 спостерігали у хворих основної групи, що пов'язано з більш вираженим системним запаленням при поєднанні ХОЗЛ із ГХ. Рівень ІЛ-10 був вірогідно підвищеним тільки у хворих основної групи. Пацієнти з ХОЗЛ GOLD 3, груп С, D і ХОЗЛ GOLD 2, групи В вірогідно не відрізнялися за рівнями ІЛ-18 та ІЛ-10, але була тенденція до зниження ІЛ-18 і збільшення ІЛ-10 у хворих на ХОЗЛ GOLD 3, груп С, D, що пояснюється, імовірно, початковими проявами виснаження ІЛ-18-опосередкованої прозапальної відповіді. Виявлено вірогідні відмінності рівнів ІЛ-18 та ІЛ-10 у хворих на ХОЗЛ із різними фенотипами. Рівень ІЛ-18 був підвищеним у всіх досліджуваних пацієнтів, однак ступінь підвищення відрізнявся. Хворі, які схильні до частих загострень, продемонстрували слабо виражену ІЛ-18-опосередковану прозапальну та надмірно виражену протизапальну відповідь.

Висновки. У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ цитокиновий дисбаланс визначає характер перебігу захворювання та може бути прогностично значущим критерієм щодо майбутніх наслідків захворювання.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, системне запалення, інтерлейкін-18, інтерлейкін-10, гіпертонічна хвороба.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 623–627

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.5.141530

E-mail: melenevych@ukr.net

Клиническое значение интерлейкина-18 и интерлейкина-10 у больных хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с гипертонической болезнью

А. Я. Меленевич

Проблема хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) становится все более актуальной в связи с ростом ее распространенности и неблагоприятными последствиями как в мире, так и в Украине.

Цель работы – оценить уровень интерлейкина-18 (ИЛ-18) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) у больных ХОЗЛ в сочетании с ГБ.

Материалы и методы. Обследовали 87 больных ХОЗЛ профессиональной этиологии GOLD 2–3, групп В, С, D. Основная группа включала 67 больных ХОЗЛ в сочетании с гипертонической болезнью II стадии, группа сравнения – 20 больных ХОЗЛ. На основании анализа клиничко-анамнестических, антропометрических, спирометрических данных и рентгенографии органов грудной клетки пациенты были разделены на фенотипы: эмфизематозный, бронхитический, фенотип с частыми обострениями и астма-ХОЗЛ перекрестный синдром (АХПС). Обследование проводили в период ремиссии, который характеризовался стабильными клиническими симптомами и показателями функции внешнего дыхания. Все больные получали стандартную базовую терапию согласно стадии заболевания. Диагноз ХОЗЛ и его степень тяжести устанавливали согласно приказу № 555 МОЗ Украины от 27 июня 2013 года и рекомендациям GOLD 2017. Всем больным проведены общеклиническое и лабораторное обследование, пульсоксиметрия, исследование функции внешнего дыхания, электрокардиография, эхокардиография и рентгенография органов грудной клетки. ИЛ-18 и ИЛ-10 определяли в периферической крови методом иммуноферментного анализа, используя тест-системы «Bender MedSystems, GmbH» (Австрия). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц, репрезентативных по возрасту и полу. Статистическую обработку полученных данных проводили непараметрическими методами статистики. Достоверность различий в независимых группах оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Все статистические тесты были двусторонними, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, системное воспаление, интерлейкин-18, интерлейкин-10, гипертоническая болезнь.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 623–627

Результаты. Анализ уровня ИЛ-18 у пациентов основной группы, группы сравнения и контроля показал статистически значимые различия. Наиболее значительное повышение ИЛ-18 отмечено у больных основной группы, что связано с более выраженным системным воспалением при сочетании ХОЗЛ с ГБ. Уровень ИЛ-10 был достоверно повышенным только у больных основной группы. Пациенты с ХОЗЛ GOLD 3, групп С, D и ХОЗЛ GOLD 2, группы В достоверно не отличались по уровням ИЛ-18 и ИЛ-10, но имела место тенденция к снижению ИЛ-18 и увеличению ИЛ-10 у больных с ХОЗЛ GOLD 3, групп С, D, что объясняется начальными проявлениями истощения ИЛ-18-опосредованного провоспалительного ответа. Установлены достоверные различия уровней ИЛ-18 и ИЛ-10 у больных ХОЗЛ с различными фенотипами. Уровень ИЛ-18 повышен у всех исследуемых пациентов, однако степень повышения отличалась. Больные, склонные к частым обострениям, продемонстрировали слабо выраженный ИЛ-18-опосредованный провоспалительный и чрезмерно выраженный противовоспалительный ответ.

Выводы. У больных ХОЗЛ в сочетании с ГБ цитокиновый дисбаланс определяет характер течения заболевания и может быть прогностически значимым критерием для будущих последствий заболевания.

Key words:

chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, interleukin-18, interleukin-10, essential hypertension.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (5), 623–627

Clinical significance of interleukin-18 and interleukin-10 in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with hypertension

A. Ya. Melenevych

The problem of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with hypertension (HT) is becoming more relevant because of the growth of its prevalence and adverse consequences in the world as well as in Ukraine.

Aim. To assess the level of interleukin-18 (IL-18) and IL-10 in patients with COPD in combination with HT.

Materials and methods. We examined 87 patients with occupational COPD GOLD 2–3, groups B, C, D. The main group included 67 patients with COPD in combination with HT stage II, the comparison group – 20 patients with COPD. Patients were divided into phenotypes: emphysematous, chronic bronchitic, frequent exacerbator and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) based on the analysis of clinical and anamnestic, anthropometric, spirometric data and chest X-ray examination. The examination was carried out in remission which is characterized by stable clinical symptoms and spirometry indices. General clinical and laboratory examinations, pulse oximetry, pulmonary function test, electrocardiographic, echocardiographic and chest X-ray examinations were performed in all patients. IL-18 and IL-10 in peripheral blood were determined by ELISA using a test system “Bender MedSystems, GmbH” (Austria). The control group included 20 practically healthy age- and gender-matched persons. Statistical analysis of the data was performed using nonparametric statistical methods. The probability of differences in independent groups was estimated using the Mann-Whitney U-criterion. All statistical tests were bilateral, differences were considered significant for $P < 0.05$.

Results. Analysis of IL-18 levels in patients of the main group, comparison group and control group showed statistically significant differences. The most significant increase in IL-18 level was observed in patients of the main group that was associated with more severe systemic inflammation in COPD combined with HT. The level of IL-10 was significantly increased only in the main group. Patients with COPD GOLD 3, groups C, D and COPD GOLD 2, group B did not significantly differ in IL-18 and IL-10 levels, but there was a tendency to decrease in IL-18 and increase in IL-10 levels in patients with COPD GOLD 3, groups C, D due to initial manifestations of IL-18-mediated proinflammatory response exhaustion. Significant differences between levels of IL-18 and IL-10 in patients with COPD with different phenotypes were revealed. IL-18 levels were elevated in all studied patients, but the degree of increase was quite different. Frequent exacerbators demonstrated blunted IL-18-mediated proinflammatory and excessive anti-inflammatory response.

Conclusions. Cytokine imbalance in patients with COPD in combination with HT determines the course of disease and may be a prognostically significant criterion for consequences of the disease.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – глобальна проблема, що швидко набирає актуальності. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) відзначає неухильне зростання поширеності ХОЗЛ. Згідно з даними ВООЗ 2016 року, майже 251 млн осіб хворіють на ХОЗЛ. Ці дані не можуть показати дійсну поширеність ХОЗЛ, бо початкові стадії захворювання залишаються недіагностованими, оскільки хворі звертаються за медичною допомогою на пізніх стадіях захворювання з вираженими клінічними проявами – задишкою та кашлем, що заважають повсякденній діяльності. Крім того, ХОЗЛ виходить на провідні позиції серед причин смерті. Експерти ВООЗ прогнозують, що до 2020 року ця патологія посідатиме 5 місце за поширеністю та 3 місце у світі у структурі загальної смертності. За даними ВООЗ, у 2015 році ХОЗЛ призвело до 3 млн смертей, що становило 5 % загальної летальності у світі. Зростання смертності від ХОЗЛ зумовлює епідемія паління, зниження смертності від інших поширених причин (наприклад, ішемічна хвороба серця, інфекційні захворювання), а також старіння населення світу [1].

Поширеність гіпертонічної хвороби у світі, за даними 2010 року, становила 1,39 млрд осіб – 31 % дорослого населення [2]. Поширеність ГХ серед хворих на ХОЗЛ у п'ятеро перевищує цей показник у загальній популяції [3]. У пацієнтів із тяжким і дуже тяжким ступенем бронхообструкції поширеність ГХ зростає [4].

Є помітна неоднорідність у розвитку ХОЗЛ серед осіб зі схожим анамнезом життя, яка, імовірно, частково пояснюється генетичною мінливістю. Значення набуває поділ на групи пацієнтів зі схожими проявами хвороби, так званими фенотипами.

Аномальна запальна реакція дихальних шляхів на вдихувані частки та газу, а також підтримання запалення низької градації спричинюють безперервний прогресивний перебіг ХОЗЛ. Для своєчасного прогнозування майбутніх загострень та ускладнень, а також для оптимізації лікування хворих на ХОЗЛ необхідні перевірені біологічні маркери, пошук яких нині триває.

Інтерлейкін-18 (ІЛ-18) – прозапальний цитокін сімейства ІЛ-1, що синтезується багатьма клітинами організму, зокрема альвеолярними макрофагами та

епітеліальними клітинами дихальних шляхів. Є докази участі цього цитокіна в патогенезі ХОЗЛ, емфіземи легень і легеневого фіброзу [5]. Інтерлейкін-10 (IL-10) є основним протизапальним цитокіном.

Мета роботи

Оцінити рівень ІЛ-18 та ІЛ-10 у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження увійшли 87 хворих на ХОЗЛ професійної етіології GOLD 2–3, груп В, С, D, які перебували на лікуванні у клініці НДІ гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ. Основна група – 67 хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ II стадії, група порівняння – 20 хворих на ХОЗЛ. Вік обстежених становив $55,9 \pm 7,1$ року. Чоловіки – 72,4 %, жінки – 27,6 %.

Найчастіше у клінічній практиці виявляли змішані за фенотипом форми ХОЗЛ, але на підставі комплексного оцінювання можна виокремити переважний фенотип для кожного хворого. Серед обстежених пацієнтів переважно емфізематозний фенотип встановили у 34 (39,1 %), бронхітичний – у 36 (41,4 %), фенотип із частими загостреннями – у 8 (9,2 %), астма-ХОЗЛ перехресний синдром (АХПС) – у 9 (10,3 %) хворих. Визначали фенотипи на підставі аналізу клініко-анамнестичних, антропометричних, спірометричних даних і рентгенографії органів грудної клітки. Емфізематозний фенотип діагностували у хворих на ХОЗЛ із клініко-рентгенологічним діагнозом емфізема та переважанням у клінічній симптоматиці задишки зі зниженою витривалістю до фізичних навантажень. Хворі з емфізематозним фенотипом, як правило, мали нижчий індекс маси тіла (ІМТ). Бронхітичний фенотип визначали за наявності продуктивного кашлю або відхаркування мокротиння понад 3 місяці протягом року, не менше ніж 2 роки поспіль. Ознаки хронічного бронхіту були проявом захворювання, який превалював у цій категорії хворих. Фенотип ХОЗЛ із частими загостреннями діагностували за наявності ≥ 2 середньоважких або важких загострень протягом року, які потребують лікування системними кортикостероїдами та/або антибіотиками. Астма-ХОЗЛ перехресний синдром визначали за наявності у хворого поєднання симптомів ХОЗЛ і бронхіальної астми. Пацієнти з емфізематозним фенотипом мали ІМТ = $25,4 \pm 2,0$ кг/м², бронхітичним – $30,3 \pm 3,4$ кг/м², фенотипом із частими загостреннями – $30,1 \pm 4,7$ кг/м², АХПС – $32,5 \pm 4,5$ кг/м².

Пацієнтів обстежили в період ремісії, який характеризувався стабільними клінічними симптомами й показниками функції зовнішнього дихання. Всі хворі отримували стандартну базову терапію згідно зі стадією захворювання. Діагноз ХОЗЛ і його ступінь тяжкості встановлювали згідно з наказом МОЗ України від 27 червня 2013 року № 555 та рекомендаціями GOLD

2017. Усім хворим здійснили загальноклінічне та лабораторне обстеження, пульсоксиметрію, дослідження функції зовнішнього дихання, електрокардіографію, ехокардіографію та рентгенографію органів грудної клітки. ІЛ-18 та ІЛ-10 визначали в периферичній крові методом імуноферментного аналізу, використовуючи тест-системи «Bender MedSystems, GmbH» (Австрія). У контрольну групу увійшли 20 практично здорових осіб, які репрезентативні за віком і статтю.

Статистичне опрацювання результатів виконали непараметричними методами статистики. Дані описової статистики наведені у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення або медіани та міжквартильного розмаху залежно від розподілу ознаки. Якісні показники – у вигляді абсолютних значень і відсотків. Вірогідність відмінностей у незалежних групах оцінювали за допомогою U-критерію Манна–Уїтні. Усі статистичні тести були двобічними, відмінності вважали значущими за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз рівнів ІЛ-18 у пацієнтів основної групи, груп порівняння та контролю показав статистично значущі відмінності (табл. 1). Найсуттєвіше підвищення ІЛ-18 спостерігали у хворих основної групи, що пов'язано з більш вираженим системним запаленням при поєднанні ХОЗЛ із ГХ. Рівень ІЛ-10 був вірогідно підвищеним тільки у хворих основної групи. ІЛ-10 є протизапальним цитокіном, що регулює надмірну прозапальну відповідь. Підвищення ІЛ-10 у пацієнтів ХОЗЛ у поєднанні з ГХ можна пояснити реакцією у відповідь на надмірне запалення. Щодо відсутності значущих відмінностей ІЛ-10 у хворих групи порівняння із групою контролю, то це, ймовірно, пов'язано із тим, що в нашому дослідженні до групи порівняння належали пацієнти із ХОЗЛ і помірним ступенем бронхообструкції, GOLD 2, групи В і переважно емфізематозного фенотипу (65,0 %). Відомо, що імунозапальний каскад запускається активацією прозапальної ланки з поступовим стимулюванням продукції протизапальних факторів, тому у хворих на початкових стадіях захворювання можуть переважати прозапальні маркери.

Пацієнти з ХОЗЛ GOLD 3, груп С, D (23,0 %) та ХОЗЛ GOLD 2, групи В (77,0 %) вірогідно не відрізнялися за рівнями ІЛ-18 та ІЛ-10, але була тенденція до зниження ІЛ-18 і збільшення ІЛ-10 у хворих із ХОЗЛ GOLD 3, груп С, D, що пояснюється початковими проявами виснаження ІЛ-18-опосередкованої прозапальної відповіді. ГХ була наявна в усіх пацієнтів із ХОЗЛ GOLD 3, груп С, D та у 2/3 ХОЗЛ GOLD 2, групи В. Рівень ІЛ-18 значно підвищується у крові хворих на ХОЗЛ вже з початкової стадії захворювання, що пов'язано з імунологічними особливостями продукції ІЛ-18 [6]. Дія сигаретного диму, пилу, бактеріальних токсинів ініціює збирання мультимірних цитозольних білкових

Таблиця 1. Рівні ІЛ-18 та ІЛ-10 у хворих на ХОЗЛ залежно від наявності або відсутності ГХ

Показник, одиниці вимірювання	Група контролю (практично здорові), n = 20	Основна група (ХОЗЛ + ГХ), n = 67	Група порівняння (ХОЗЛ), n = 20
ІЛ-18, пг/мл	207,2 (195,3; 272,7)	2475,2 (1919,1; 3326,1)**	1914,3 (1758,9; 2029,0)*
ІЛ-10, пг/мл	47,1 (44,0; 49,2)	80,7 (59,5; 118,9)**	46,4 (33,6; 59,5)

*: щодо показників групи контролю; *: щодо показників групи порівняння; різниця статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Рівні ІЛ-18 та ІЛ-10 у хворих на ХОЗЛ залежно від фенотипу хворих

Показник, одиниці вимірювання	Практично здорові, n = 20	Бронхітичний, n = 36	Емфізематозний, n = 34	АХПС, n = 9	Фенотип із частими загостреннями, n = 8
ІЛ-18, пг/мл	207,2 (195,3; 272,7)	2204,1 (1896,5; 2822,6) ^{*2,3,4}	3265,7 (2089,1; 3903,2) ^{*3,4}	1293,9 (1263,6; 1839,1) ^{*1,2}	818,9 (759,4; 1014,7) ^{*1,3}
ІЛ-10, пг/мл	47,1 (44,0; 49,2)	103,8 (66,5; 133,8) ^{*2,3}	48,8 (33,6; 61,4) ^{3,4}	64,8 (58,7; 83,6) ^{*1,2}	126,0 (109,0; 178,4) ^{*3}

*: щодо показників практично здорових; ¹: щодо показників бронхітичного фенотипу; ²: щодо показників емфізематозного фенотипу; ³: щодо показників АХПС; ⁴: щодо показників фенотипу з частими загостреннями; різниця статистично значуща (p < 0,05).

комплексів, так званих інфламасом, що активують інтерлейкін-1-перетворюючий фермент, завдяки чому відбувається протеолітична активація прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-18. Цей каскад подій спричинює піроптоз, запальну загибель клітин [7]. У пацієнтів із ХОЗЛ на тлі постійно наявних факторів, що зумовлюють клітинне ушкодження, процес збирання інфламасом та активація прозапальних цитокінів набувають стійкого характеру. Хронічна активація інфламасом призводить до підтримання персистоючого системного запалення та аномальної фіброзної відповіді.

Виявлено вірогідні відмінності рівнів ІЛ-18 та ІЛ-10 у хворих на ХОЗЛ із різними фенотипами (табл. 2). Усі пацієнти з фенотипом із частими загостреннями та АХПС мали ГХ. У групі хворих на ХОЗЛ без ГХ переважав емфізематозний фенотип (65,0 %). При ХОЗЛ розвивається персистоюче системне запалення низької градації з характерними прогностично значущими зсувами рівнів цитокінів. Рівень ІЛ-18 був підвищений у всіх досліджуваних пацієнтів, однак ступінь підвищення відрізнявся. Найнижчий рівень ІЛ-18 виявили у хворих із частими загостреннями. ІЛ-18 є одним із важливих посередників для встановлення первинної системи захисту організму від інфікування вірусними та бактеріальними агентами. Дослідження з використанням людської моделі експериментальної риновірусної інфекції продемонструвало, що хворі з нижчим рівнем ІЛ-18 мали помітно серйозніші застудні захворювання та хворіли частіше, ніж пацієнти з вищими рівнями ІЛ-18 [8]. ІЛ-18-дефіцитні миші схильні до тяжких бактеріальних і вірусних інфекцій, а також до підвищення смертності. Після повернення ІЛ-18-відповіді мишачі моделі демонстрували відновлення нормальних імунітопосередкованих реакцій проти інфекційних чинників [9]. Отже, збалансована ІЛ-18-опосередкована відповідь забезпечує протективну функцію проти інфекційних агентів. Привернуло увагу, що у хворих на ХОЗЛ із частими загостреннями рівні ІЛ-10 були найвищі, тобто порівняно з іншими фенотипами хворі, які схильні до частих загострень, мають слабо виражену ІЛ-18-опосередковану прозапальну й надмірно виражену протизапальну ланку імунної відповіді.

Хворі з емфізематозним фенотипом мали найвищі рівні ІЛ-18. Надмірна продукція ІЛ-18 спричинює процеси ремоделювання парехіми легень і судинного річчя, а також викликає профібротичні зміни в дихальних шляхах і легенях. Механізми альвеолярного руйнування також пов'язують із впливом інтерферону- γ (ІФН- γ). ІЛ-18 індукує вироблення ІФН- γ , що викликає зміни балансу легеневого протеаз та антипротеаз [5]. Отже, надмірні рівні ІЛ-18 свідчать про активність процесів реконструкції дихальних шляхів, альвеол і судин легень із формуванням емфізематозних і фібротичних змін.

Рівні ІЛ-10 хворих з емфізематозним фенотипом вірогідно не відрізнялися від показників групи контролю. Фізіологічна функція ІЛ-10 пов'язана з регулюванням процесів запалення, відновлення балансу про- та протизапальних цитокінів і пригніченням надмірного вироблення прозапальних цитокінів, зокрема цитокінів сімейства ІЛ-1, до якого належить ІЛ-18. У хворих на ХОЗЛ на тлі прогресуючої бронхообструкції та гіпоксії підтримується системне запалення низької градації, що прогресує. Це зумовлює безперервний прогресивний перебіг ХОЗЛ. Аномальна імунітопосередкована реакція дихальних шляхів на тлі прогресування захворювання тісно пов'язана з дисбалансом цитокінів. У нашому дослідженні пацієнти з фенотипом емфіземи мали найбільш виражений дисбаланс між рівнями ІЛ-18 та ІЛ-10, що свідчить про надмірні імунітопосередковані процеси та схильність до ремоделювання бронхолегеневої системи. Прогресування ХОЗЛ асоціюється зі зниженням продукції ІЛ-10, що призводить до персистенції системного запального процесу [10].

Рівні ІЛ-18 та ІЛ-10 були помірно підвищеними у хворих на АХПС, що вказує на підтримання системного запалення. Всі пацієнти цього фенотипу мали ГХ. Для АХПС властиве поєднання симптомів ХОЗЛ і БА. Запалення при цьому фенотипі також має особливості, котрі зумовлені поєднанням активації Т-хелперів-1 (Тх₁) із Т-хелперами-2 (Тх₂). При ХОЗЛ характерною є Тх₁-відповідь, що включає підвищену продукцію ІФН- γ , підвищення рівнів ІЛ-8 і фактора некрозу пухлин- α . Для класичної алергічної еозинофільної БА властивою є запальна відповідь, пов'язана з активацією Тх₂, продукцією ІЛ-4, -5, -13 та підвищенням рівня ІgE. ІЛ-18, вперше визначений як ІФН- γ -індукуючий фактор, спочатку розглядали з позиції ініціювання Тх₁-відповіді. Однак є докази регуляторної ролі ІЛ-18 не тільки у Тх₁-відповіді, а також у Тх₂-відповіді [5].

Бронхітичний фенотип у 83 % хворих, яких обстежили, поєднувався із ГХ. Рівні ІЛ-18 та ІЛ-10 були підвищені в пацієнтів із бронхітичним фенотипом. На відміну від емфізематозного фенотипу, привертає увагу більш збережений баланс про- та протизапальної ланки в модуляції запальної реакції.

Висновки

1. Рівні ІЛ-18 та ІЛ-10 були вірогідно найвищими у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, на відміну від пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ, у яких вірогідно вищим був рівень ІЛ-18 у порівнянні з практично здоровими особами.

2. Пацієнти, хворі на ХОЗЛ GOLD 3, груп С, D та ХОЗЛ GOLD 2, групи В вірогідно не відрізнялися за рівнями ІЛ-18 та ІЛ-10, але була наявна тенденція до зниження ІЛ-18 і збільшення ІЛ-10 у хворих на ХОЗЛ GOLD 3, груп С, D.

3. Рівень ІЛ-18 був підвищеним у всіх досліджуваних пацієнтів, однак ступінь підвищення відрізнявся. Найнижчий рівень ІЛ-18 виявили у хворих із частими загостреннями, тоді як рівень ІЛ-10 у цих пацієнтів був найвищим.

4. Хворі з емфізематозним фенотипом мали найвищі рівні ІЛ-18. Значення ІЛ-10 вірогідно не відрізнялися в цій групі від показників практично здорових. Пацієнти з фенотипом емфіземи мали найбільш виражений дисбаланс між рівнями ІЛ-18 та ІЛ-10, що свідчить про надмірні імунізапальні процеси та схильність до ремоделювання бронхо-легеневої системи.

5. Рівні ІЛ-18 та ІЛ-10 були підвищені в пацієнтів із бронхітним фенотипом. На відміну від емфізематозного фенотипу, привертає увагу більш збережений баланс про- та протизапальної ланки у модуляції запальної реакції.

6. Рівні ІЛ-18 та ІЛ-10 були помірно підвищеними у хворих на АХПС, що вказує на підтримання системного запалення.

Перспективами подальших досліджень є поглиблення вивчення особливостей системного запалення у різних фенотипів ХОЗЛ у поєднанні з ГХ із наступним прогнозуванням перебігу захворювання та оцінюванням кардіоваскулярних ризиків, а також обґрунтування базованої на фенотипах медикаментозної терапії для запобігання майбутнім ускладненням.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Меленеви́ч А. Я., асистент каф. внутрішніх та професійних хвороб, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторе:

Меленеви́ч А. Я., ассистент каф. внутренних и профессиональных заболеваний, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about author:

Melenevych A. Ya., MD, Assistant of the Department of Internal and Occupational Diseases, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 06.12.2017

Після доопрацювання / Revised: 15.12.2017

Прийнято до друку / Accepted: 13.02.2018

Список літератури

- [1] World Health Organization [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>.
- [2] Bloch M.J. Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion / M.J. Bloch // *Journal of the American Society of Hypertension*. – 2016. – №10(10). – P. 753–754.
- [3] Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care / J.R. Feary, L.C. Rodrigues, C.J. Smith, et al. // *Thorax*. – 2010. – №65(11). – P. 956–962.
- [4] Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men / S.H. Kim, J.H. Park, J.K. Lee, et al. // *Medicine*. – 2017. – №96(19). – P. 1–6.
- [5] IL-18 Induces Emphysema and Airway and Vascular Remodeling via IFN- γ , IL-17A, and IL-13 / M.J. Kang, J.M. Choi, B.H. Kim, et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 185(11). – P. 1205–1217.

- [6] Участие провоспалительных цитокинов IL-17, IL-18 и TNF- α в развитии нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких / М.В. Болдина, Л.Б. Постникова, Н.И. Кубышева, С.К. Соодаева // *Пульмонология*. – 2014. – №1. – С. 32–37.
- [7] Miao E.A. Caspase-1-induced pyroptotic cell death / E.A. Miao, J.V. Rajan, A. Aderem // *Immunol. Rev.* – 2011. – №243(1). – P. 206–214.
- [8] Interleukin-18 Is Associated With Protection Against Rhinovirus-Induced Colds and Asthma Exacerbations / D.J. Jackson, N. Glanville, M.B. Trujillo-Torralbo, et al. // *Clinical Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 60(10). – P. 1528–1531.
- [9] Inflammasome-dependent Pyroptosis and IL-18 Protect against *Burkholderia pseudomallei* Lung Infection while IL-1b Is Deleterious / I. Ceballos-Olvera, M. Sahoo, M.A. Miller, et al. // *PLoS Pathog.* – 2011. – Vol. 7(12). – P. 1–13.
- [10] Simvastatin Suppresses Airway IL-17 and Upregulates IL-10 in Patients With Stable COPD / K. Maneechotesuwan, A. Wongkajornsilp, I.M. Adcock, P.J. Barnes // *CHEST*. – 2015. – Vol. 148(5). – P. 1164–1176.

References

- [1] World Health Organization. Rezhim dostupa: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>
- [2] Bloch, M. J. (2016) Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion. *Journal of the American Society of Hypertension*, 10(10), 753–754. doi: 10.1016/j.jash.2016.08.006.
- [3] Feary, J. R., Rodrigues, L. C., Smith, C. J., Hubbard, R. B., & Gibson, J. E. (2010) Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*, 65(11), 956–962. doi: 10.1136/thx.2009.128082.
- [4] Kim, S. H., Park, J. H., Lee, J. K., Heo, E. Y., Kim, D. K., & Chung, H. S. (2017) Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men. *Medicine*, 96(19), 1–6. doi: 10.1097/MD.0000000000006826.
- [5] Kang, M. J., Choi, J. M., Kim, B. H., Lee, C. M., Cho, W. K., Choe, G., et al. (2012) IL-18 Induces Emphysema and Airway and Vascular Remodeling via IFN- γ , IL-17A, and IL-13. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 185(11), 1205–1217. doi: 10.1164/rccm.201108-1545OC.
- [6] Boldina, M. V., Postnikova, L. B., Kubysheva, N. I., & Soodaeva, S. K. (2014) Uchastie provospalitel'nykh citokinov IL-17, IL-18 i TNF- α v razvitii narushenij legochnoj i vnutriserdechnoj gemodinamiki pri khronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkikh [A role of proinflammatory cytokines IL-17, IL-18 and TNF- α in pulmonary and intracardiac haemodynamic disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*, 1, 32–37. [in Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-1-32-37.
- [7] Miao, E. A., Rajan, J. V., & Aderem, A. (2011) Caspase-1-induced pyroptotic cell death. *Immunol. Rev.*, 243(1), 206–214. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01044.x.
- [8] Jackson, D. J., Glanville, N., Trujillo-Torralbo, M. B., Shamji, B. W. H., del-Rosario, J., Mallia, P., et al. (2015) Interleukin-18 Is Associated With Protection Against Rhinovirus-Induced Colds and Asthma Exacerbations. *Clinical Infectious Diseases*, 60(10), 1528–1531. doi: 10.1093/cid/civ062.
- [9] Ceballos-Olvera, I., Sahoo, M., Miller, M. A., del Barrio, L., & Re, F. (2011) Inflammasome-dependent Pyroptosis and IL-18 Protect against *Burkholderia pseudomallei* Lung Infection while IL-1b Is Deleterious. *PLoS Pathog.*, 7(12), e1002452. doi: 10.1371/journal.ppat.1002452.
- [10] Maneechotesuwan, K., Wongkajornsilp, A., Adcock, I. M., & Barnes, P. J. (2015) Simvastatin Suppresses Airway IL-17 and Upregulates IL-10 in Patients With Stable COPD. *CHEST*, 148(5), 1164–1176. doi: 10.1378/chest.14-3138.