

СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

Данная статья является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры внутренних и профессиональных болезней Харьковского национального медицинского университета на тему: «Діагностичні та терапевтичні аспекти гемодинамічних порушень при хронічному обструктивному захворюванні легень професійного генезу», № гос. регистрации 0110U001813.

Вступление. Анализ структуры профессиональных заболеваний за последние десятилетия свидетельствует об учащении патологии, обусловленной воздействием физических факторов производственной среды и, в частности, вибрации. Вибрационный фактор приводит к разнообразным изменениям в организме. Отмечен рост сердечно-сосудистой патологии со степенью тяжести профессионального заболевания. По данным многочисленных авторов в структуре сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний преобладают гипертоническая болезнь (ГБ) [5].

Хорошо изучены функциональные изменения в нервной системе и анализаторах, нервно-мышечном аппарате, костно-суставной системе при вибрационной болезни (ВБ). В клинической картине вибрационной болезни наиболее яркими являются нейрососудистые нарушения, среди которых особое место занимают расстройства периферического кровообращения, наступающие первоначально в капиллярном и прекапиллярном русле [7]. Гипоксия и расстройства микроциркуляции способствуют активации клеток крови, которые начинают выделять вазоактивные вещества – цитокины [8]. Цитокины провоспалительного действия способствуют прогрессированию гипертрофии миокарда, ремоделированию сосудистого русла [3].

Хорошо изученными являются изменения нервной и эндокринной систем при ВБ [4]. Однако, исследования, посвященные изучению иммунной системы у больных ВБ, а также при наличии сопутствующей ГБ, носят единичный и противоречивый характер [1].

Рассматривая неблагоприятное производственное воздействие с позиции хронического стресса, особый интерес представляет изучение цитокинового статуса при вибрационной болезни в сочетании с кардиоваскулярной патологией.

Цель работы. Изучение показателей цитокинового статуса у больных вибрационной болезнью в сочетании с гипертонической болезнью.

Объект и методы исследования. Клинической базой для проведения исследований был НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний ХНМУ. В исследование были включены 107 больных с диагнозом вибрационная болезнь от воздействия локальной вибрации I и II степени, в возрасте от 41 до 66 года (средний возраст $54 \pm 6,17$ лет). Из них у 60 больных ВБ была сочетана с ГБ (основная группа), а у остальных 47 больных была изолированная ВБ (группа сравнения). Контрольную группу составили 22 практически здоровых добровольцев-мужчин. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Группа обследованных	Вибрационная болезнь I степени		Вибрационная болезнь II степени	
	Количество (абс)	Количество (%)	Количество (абс)	Количество (%)
Группа сравнения, n=47	21	44,7	26	55,3
Основная группа, n=60	26	43,3	34	56,7
Всего	47	44,0	60	56,0

Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических тест-систем «ProCon IL-4», «ProCon IL-6», «ProCon IL-8», «ProCon TNF α » с помощью наборов реагентов для количественного определения цитокинов в биологических жидкостях человека согласно инструкции фирмы-производителя «Протеиновый контур» (Россия). Статистический анализ данных проводили с помощью компьютерного пакета прикладных программ для обработки статистической информации Statistica 6. 1 (StatSoft, Inc., США). Для сравнения двух нормальных распределений использовали t-критерий Стьюдента. Если хотя бы одно из распределений не было нормальным, то

Таблиця 2

Содержание цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α , ИЛ-4 в сыворотке крови у больных ВБ при наличии и отсутствии ГБ (пг/мл; Ме [25 %; 75 %] или $M \pm s$)

Показатель	Группа сравнения		Основная группа		Контроль (n=22)
	I (n=21)	II (n=26)	I (n=26)	II (n=34)	
ИЛ- 6	8,0 6,29; 9,84]	9,0 [6,42; 10,39]	10,19 [6,31; 12,29]	10,95 7,55; 12,95]	4,65 [3,16; 7,77]
ИЛ- 8	22,32 [16,83; 28,37]	28,37 [18,54; 36,57]	24,91 [13,75; 30,21]	33,0 [28,3; 38,62]	18,53 [12,49; 28,01]
ФНО- α	7,64 [4,53; 9,30]	8,51 [6,99; 11,64]	9,34 [6,07; 11,14]	10,39 [6,10; 13,34]	5,52 [3,73; 7,38]
ИЛ- 4	4,56 [3,09; 5,19]	4,75 [4,15; 6,48]	5,69 [4,54; 6,59]	4,59 [3,43; 5,53]	5,0 [3,93; 6,16]

для сравнения независимых выборок применяли ранговый критерий Манна-Витни.

Результаты исследований и их обсуждение.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что концентрации провоспалительных цитокинов, а именно: фактор некроза опухоли- α (ФНО α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), повышены и достоверно отличаются от результатов контрольной группы, $p < 0,001$ (табл. 2).

Изменение показателей активности провоспалительных цитокинов у больных ВБ характеризуется статистически значимым повышением ФНО- α , $p < 0,001$ (8,51 пг/мл Ме [6,99; 11,64]), контрольная группа – (5,52 пг/мл Ме [3,73; 7,38];), ИЛ-6 (9,0 пг/мл Ме [6,42; 10,39]), контрольная группа – (4,65 пг/мл Ме [3,16; 7,77]) и ИЛ-8 $p = 0,0076$ (28,37 пг/мл Ме [18,54; 36,57]), контрольная группа (18,53 пг/мл Ме [12,49; 28,01]). Такое повышение содержания цитокинов свидетельствует об активации процессов воспаления, в механизме индуцирования которого, возможно, играют роль гипоксия периферических тканей, а также изменения реактивности иммунной системы.

Уровень провоспалительных цитокинов увеличился в зависимости от степени ВБ. Это подтверждает статистически значимое повышение ИЛ-8 ($p < 0,001$) в группе ВБ II в сочетании с ГБ II (33,0 пг/мл; Ме [28,3; 38,62]) в сравнении с группой ВБ I в сочетании с ГБ II (24,91 пг/мл; Ме [13,75; 30,21]). Также уровень провоспалительных цитокинов увеличился в зависимости от наличия сопутствующей ГБ. Так, ФНО- α ($p = 0,053$) приближался к статистически значимому повышению у больных ВБ I в сочетании с ГБ (9,34 пг/мл; Ме [6,07; 11,14]) в сравнении с изолированной ВБ I (7,64 пг/мл; Ме [4,53; 9,30]). Подобная динамика была выявлена для ИЛ-6 ($p = 0,031$), уровень которого у больных ВБ II с ГБ II составил (10,95 пг/мл; Ме [7,55; 12,95]) в сравнении с ВБ II (9,0 пг/мл; Ме [6,42; 10,39]). Также приближался к статистически значимому повышению уровень ИЛ-8, ($p = 0,041$) у больных ВБ II с ГБ II (33,0 пг/мл; Ме [28,3; 38,62]) в сравнении с ВБ II (28,37 пг/мл; Ме [18,54; 36,57]).

В настоящее время ВБ рассматривается как полисиндромное заболевание, в основе которого лежат сложные механизмы нейрогормональных,

нейрогормональных, рефлекторных и регуляторных расстройств. Известно, что вибрация является хроническим стрессорным фактором. Патогенез вибрационного поражения сложен, начальные этапы его характеризуются напряжением неспецифических механизмов адаптации различного структурно-функционального уровня, прежде всего – вегетативного гомеостаза и нейроэндокринной системы, во многом определяющих развитие вегетативной дисфункции. Гипертоническая болезнь на этом фоне может рассматриваться как проявление синдрома адаптационного напряжения [6]. Воздействие вибрации на фоне ГБ способствует фазным изменениям вегетативного тонуса с истощением компенсаторных возможностей вегетативной нервной системы. Гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов потенцирует прогрессирование нарушений в системе реологии крови, что сопровождается увеличением периферического сосудистого сопротивления, способствует процессам ремоделирования сосудистого русла, нарушению сосудистого тонуса, являющихся пусковым механизмом прогрессирования ВБ и ГБ.

В ходе исследования установлено умеренное изменение уровня в сыворотке больных ВБ при наличии и отсутствии сопутствующей ГБ противовоспалительного цитокина интерлейкин-4 (ИЛ-4) (табл. 2).

Уровень противовоспалительного цитокина умеренно уменьшается в зависимости от степени ВБ. Это подтверждает незначительным снижением в группе сравнения ИЛ-4 ($p = 0,075$): в группе ВБ II (4,75 пг/мл; Ме [4,15; 6,48]) в сравнении с группой ВБ I (4,56 пг/мл; Ме [3,09; 5,19]). Приближается к статистически значимому снижению ИЛ-4 ($p = 0,028$) у больных ВБ I в сочетании с ГБ (5,69 пг/мл; Ме [4,54; 6,59]) в сравнении с ВБ II в сочетании с ГБ (4,59 пг/мл; Ме [3,43; 5,53]). Таким образом, можно констатировать отсутствие прямой связи между степенью ВБ, наличием сопутствующей ГБ и умеренным изменением уровня провоспалительного цитокина ИЛ-4. Возможно данные изменения возникают компенсаторно и связаны с активностью воспалительного процесса (увеличением провоспалительных цитокинов).

Ввиду того, что патогенетические механизмы ВБ рассматриваются с позиции хронического стресса, возбуждения симпатической ЦНС и активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, тиреоидной систем у больных с ВБ доказано многими учеными [2]. Согласованное действие иммунной, нервной и эндокринной систем обеспечивает гомеостатические реакции человека, поэтому нарушение хотя бы одного из звеньев приводит к изменениям в целом организме.

Выводы. Проведенным сравнительным анализом состояния цитокинового статуса при разных степенях тяжести вибрационной болезни и при наличии сопутствующей гипертонической болезни установлено повышение уровня провоспалительных (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8) и умеренное снижение

противовоспалительного цитокина ИЛ-4. Доказано, что более выраженные изменения цитокинового профиля отмечаются у больных с выраженной стадией вибрационной болезни и при наличии сопутствующей гипертонической болезни. Однонаправленность выявленных изменений свидетельствует о наличии единых звеньев патогенетических механизмов развития изучаемых заболеваний.

Перспективы дальнейших исследований.

В связи с выявленными патогенетическими нарушениями у больных вибрационной болезнью в сочетании с гипертонической болезнью становятся перспективными разработки новых фармакологических подходов к ингибции провоспалительных цитокинов у данного контингента заболевших.

Литература

1. Бодиевкова Г. М. Патогенетическая роль нарушений иммунореактивности организма в механизмах взаимосвязи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем при вибрационной болезни / Г. М. Бодиевкова // Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – № 12. – С. 25–27.
2. Давыдова Н. С. Нарушение основных параметров стресс-реализующей системы при действии на организм локальной вибрации / Н. С. Давыдова // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 3. – С. 32–35.
3. Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А. В. Демьянов // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 3. – С. 20–33.
4. Колесов В. Г. Гормональные механизмы периферической невропатии при вибрационной болезни / В. Г. Колесов // Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – № 10. – С. 16–21.
5. Третьяков С. В. Структурно-функциональное состояние сердца при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в сочетании с профессиональными заболеваниями: автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук: спец. 14. 00. 05. «Внутренние болезни», 14. 00. 06 «Кардиология» / С. В. Третьяков. – Новосибирск, 2002. – С. 35.
6. Цфасман А. З. Профессиональные аспекты гипертонической болезни / А. З. Цфасман. – М.: Медицина, 1983. – 96 с.
7. Dumas G. Skull vibratory test in partial vestibular lesions--influence of the stimulus frequency on the nystagmus direction / G. Dumas // Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. – Bord, 2005. – № 126 (4). – P. 235-242.
8. Kleemann R. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice / R. Kleemann // Cardiovasc. Res. – 2008. – № 79. – P. 360-376.

УДК 616. 12-008. 331. 1-001. 34-057: 612. 017

СТАН ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ ВІБРАЦІЙНОЮ ХВОРОБОЮ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Капустник В. А., Сухонос Н. К.

Резюме. Представлені дані власних досліджень з вивчення стану цитокинового статусу у хворих з вібраційною хворобою в поєднанні з гіпертонічною хворобою. Виявлено підвищення рівня прозапальних цитокинів (ФНО-α (8,51 пг/мл Ме [6,99;11,64]), ИЛ-6 (9,0 пг/мл Ме [6,42;10,39]), ИЛ-8 (28,37 пг/мл Ме [18,54;36,57])), помірне зниження протизапального цитокину ИЛ-4 (4,59 пг/мл Ме [3,43;5,53]). Данізмінинаростали по мірі прогресування вібраційної хвороби. Найбільші зміни цитокинового статусу спостерігалися у хворих з поєднаною патологією.

Ключові слова: вібраційна хвороба, гіпертонічна хвороба, Фактор некрозу пухлини-α, інтерлейкін-4, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8.

УДК 616. 12-008. 331. 1-001. 34-057: 612. 017

СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Капустник В. А., Сухонос Н. К.

Резюме. Представлены данные собственных исследований по определению цитокинового статуса у больных вибрационной болезнью в сочетании с гипертонической болезнью. Выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-α (8,51 пг/мл Ме [6,99;11,64]), ИЛ-6 (9,0 пг/мл Ме [6,42;10,39]), ИЛ-8 (28,37 пг/мл Ме [18,54;36,57])), умеренное снижение противовоспалительного цитокина ИЛ-4 (4,59 пг/мл Ме [3,43;5,53]). Данные изменения нарастали по мере прогрессирования вибрационной болезни. Максимальные изменения цитокинового статуса наблюдались у больных сочетанной патологией.

Ключевые слова: вибрационная болезнь, гипертоническая болезнь, Фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-4, интерлейкин-6, интерлейкин-8.

UDC 616. 12-008. 331. 1-001. 34-057: 612. 017

The Condition of Cytokine Status with Vibration Diseased Patients in Conjunction with Hypertension Disease

Капустник V. A., Sukhonos N. K.

Summary. The analyze of the structure of professional diseases for the last decade has indicated the acceleration of pathology stipulated by the influence of physical factors of industrial environment and, in particular, vibrations. Vibratory factor leads to diverse changes in organism. The growth of cardiovascular pathology with the degree of severity of a professional disease was marked. According to numerous authors' data the hypertensive disease (HD) prevails in the structure of accompanied cardiovascular diseases. Considering the unfavourable industrial influence from the position of chronic stress the study of cytokine status at vibration disease in conjunction with cardiovascular pathology presents special interest.

Aim. The analysis of the cytokine status with rates vibration diseased patients in conjunction with hypertension disease.

Materials and methods of the research. It was included 107 patients with the vibration disease diagnosis of local vibration of the I and II stages, aged 41 -66(average age $54 \pm 6,17$). The content of cytokines in blood serum was detected with the help of immune-enzyme method with the help of diagnostic test-system «ProCon IL-4», «ProCon IL-6», «ProCon IL-8», «ProCon TNF α » with the set of reagents for the quantitative determination of cytokines in man's biological liquid according to the instruction of the producer «Protein contour» (Russia).

Results and their discussion. The received results indicate that concentrations of proinflammatory cytokines that is the tumor necrosis factor - α (TNF α), interleukin – 6 (IL-6), interleukin-8(IL-8), are high and for certain differ from the results of the control set, $p < 0,001$. The change of activity rates of proinflammatory cytokines with vibration diseased patients is characterized by meaningful increase of TNF- α , $p < 0,001$ (8,51pc/ml Me [6,99; 11,64]), , IL-6 (9,0pc/ml Me [6,42;10,39]) and IL-8 $p = 0,0076$ (28,37pc/ml Me [18,54; 36,57]). The level of proinflammatory cytokines increased according to the degree of vibration disease. This confirms the statistically significant increase of IL-8 ($p < 0,001$) in the group VD II in conjunction with HD II (33,0pc/ml; Me [28,3;38,62]). Also the level of proinflammatory cytokines was increasing according to presence of accompanied HD. The similar dynamic was detected for IL-6($p = 0,031$), which level with the VD II with HD II patients compounded (10,95pc/ml; Me [7,55; 12,95]). In the course of the research it was set the temperate change of the level in the serum of VD patients with and without the presence of accompanied HD of proinflammatory cytokine interleukine-4 (IL-4). The level of proinflammatory cytokine is moderately decreasing in the comparison group IL-4 ($p = 0,075$): In the group VD II(4,75pc/ml; Me [4,15; 6,48]) .

Conclusions. It was detected the increase of the level of proinflammatory (TNF α , IL-6, IL-8) and moderate decrease of proinflammatory cytokine interleukine-4 (IL-4) with the help of comparative analyze of the cytokine status at different levels of vibration disease severity and with the presence of accompanied hypertensive disease. It is proven that more vivid changes of cytokine profile are registered with the patients with expressed level of vibration disease and with the presence of accompanied hypertensive disease. The unidirectionality of the detected changes indicates the presence of single links of pathogenetic mechanisms of studied diseases development. The detected pathogenetic abnormalities with the vibration diseased patients in conjunction with arterial hypertension give the possibility to develop new pharmacological approaches to the inhibitor of proinflammatory cytokines at given contingent of the sick.

Key words: vibration disease, hypertension, tumor necrosis factor- α , interleukin-4, interleukin-6, interleukin-8.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 26. 04. 2013 р.