

Тема: Цитокины и их роль в поддержании параметров гомеостаза в норме и патологии.

План

1. Определение понятия «цитокины», принципы их классификации;
2. Биологическая роль в реализации механизмов преимунного ответа:
 - А) ИЛ -1;
 - Б)ФНО;
 - В)ИЛ-6;
 - Г) интерфероны
3. Роль стрессовых гормонов, гликопротеинов 30-35 кД, 18 кД, антагонистов молекул ИЛ-1, ИЛ-6 в регуляции синтеза цитокинов;
4. Аутоантитела как ингибиторные механизмы ответа острой фазы;
5. Диагностическая и прогностическая роль цитокинов в неонатологии;
6. Иммунодиагностика сепсиса, септического шока у новорожденных и взрослых пациентов.

Цитокины - это иммунорегуляторные пептиды, продуцируемые клетками иммунной системы в ответ на воздействие антигенов. Сеть цитокинов является важнейшим инструментом иммунной системы, осуществляющим взаимодействие клеток разного типа в иммунном ответе.

В настоящее время к перечню уже изученных цитокинов прибавилось множество вновь открытых, и выделены целые семейства этих молекул, объединенных сходством структуры или функций. Однако в клинической практике обычно используется определение ограниченного набора цитокинов, уже зарекомендовавших себя как важные показатели иммунного статуса больного, отражающие интенсивность локального и/или системного ответа на инфекцию. Среди них выделяют **цитокины врожденного иммунитета (IL-1, TNF, IFN, IL-8, IL-6, рецепторный антагонист IL-1 (IL-1Ra), IL-10), секретируемые, в основном, вспомогательными клетками, и адаптивного иммунного ответа (IL-2, IFN, IL-4), главными клетками-продуцентами которых являются Т-хелперы 1-го и 2-го типов (Th1 и Th2).**

Кроме того, цитокины подразделяются на провоспалительные и противовоспалительные. В последние годы формируется представление о **первостепенной роли системы цитокинов врожденного и приобретенного иммунитета в защите организма от инфекций**. Многочисленные факты указывают на наличие тесной взаимосвязи между уровнем продукции этих молекул и клиническими характеристиками инфекционного процесса. На основании этих данных постоянно расширяются области инфекционной патологии, в которых определение уровня цитокинов в крови или биологических средах методом твердофазного иммуноферментного анализа может дать практически ценную информацию для диагностики или прогноза течения инфекции, а также мониторинга эффекта терапии.

Установлено, что решающим значением для реализации всей динамики преиммунного ответа обладают интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-8 (ИЛ-8), фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), фактор некроза опухолей- β (ФНО- β), интерфероны- α и γ (ИФН- α , ИФН- γ), а также симпатическая нервная система и гормоны, участвующие в стрессе.

Рассмотрим основные цитокиновые эффекторы ответа острой фазы: 1. *Интерлейкин-1* представлен двумя полипептидами: ИЛ-1 α (молекулярный вес — 33 кД) и ИЛ- β (17, 5 кД). Последний у человека преобладает. Пептиды имеют 26% гомологичных аминокислот, обладают идентичным спектром биологической активности и связываются с одним и тем же рецептором, но являются продуктами двух различных генов и могут быть как мембранными интегральными, так и секреторными растворимыми молекулами.

Стимуляторами выделения ИЛ-1 являются: 1) Компоненты клеточных стенок бактерий (липополисахарид и бактериальный пептидогликан), действующие на клеточный рецептор CD 14, присущий макрофагам, клеткам Лангерханса и, возможно, гранулоцитам.

2) Медиаторы воспаления, выделяемые активированными клетками.

Стимуляция липополисахаридом ведет поначалу к появлению мРНК внутриклеточного, мембранного, а затем — и секреторного ИЛ-1. Больше всего ИЛ-1 вырабатывают макрофаги. Но существенными источниками этого регулятора являются и макрофагоподобные дендритические и глиальные клетки, эндотелий, фибробласты, В-лимфоциты и некоторые эпителиальные клетки, например, кератиноциты. **Принципиально, к экспрессии генов интерлейкина-1, по всей вероятности, способны любые ядерные клетки организма. Точно так же, на всех клетках организма есть его рецепторы. Это делает ИЛ-1 наиболее разнообразным, по спектру детерминируемых им эффектов среди всех цитокинов, участвующих в формировании ответа острой фазы.** Оба пептида обладают выраженным **пирогенным** эффектом. При внутривенном введении человеку вызывают озноб и лихорадку до 39° С в течение 1 часа при дозах 10-30 нанограмм/кг массы тела.

ИЛ-1 является пептидом медленного сна. Его снотворный эффект обуславливает снижение работоспособности и гиподинамию при продромальном синдроме.

Установлено, что интерлейкин-1 способен оказывать **кортиколибериноподобное** действие на организм и **стимулировать продукцию АКТГ и кортикостероидов.** Это ведет к усилению | преиммунного ответа.

ИЛ- β подавляет гипоталамическую секрецию соматолиберина и стимулирует выработку соматостатина, что вызывает **снижение анаболизма при ответе острой фазы. Протеолиз** и вымывание аминокислот из скелетных мышц, **усиление секреции синовиальной жидкости и резорбтивные изменения в костях, проявляющиеся костно - болями, в значительной степени зависят от ИЛ-1, индуцирующего синтез коллагеназ и активатора плазмина** в этих тканях. В высоких дозах **снижает продукцию инсулина островками Лангерганса.** Это хемоаттрактант для лейкоцитов и индуктор дегрануляции нейтрофилов, причём последний эффект опосредуется через ИЛ-8.

ИЛ-1 — «центральный провокатор» всей системы цитокинов.

ИЛ-8, он способен активизировать продукцию ИЛ-6 и колониестимулирующих факторов, обеспечивающих лейкоцитоз, а также фактора некроза опухолей, собственного мощного провоспалительного синергиста цитокинов.

Фактор некроза опухолей (ФНО) известен двумя фракциями:

- 1) ФНО- α — *кахексин*, вырабатываемый макрофагами, лимфоцитами, адипоцитами и тучными клетками, а также микроглией и
- 2) (ФНО β), продукта Т-лимфоцитов.

Первый представляет собой мономер, а второй — тример одной и той же субъединицы с молекулярным весом около 17 кД.

ФНО α вызывает озноб и лихорадку до 39°C через 1 ч. после внутривенного введения человеку в несколько больших дозах, нежели интерлейкин-1: 50-100 нг/ кг массы тела. Помимо пирогенного, ФНО проявляет много других важных эффектов.

Кахексин тормозит активность центра голода и стимулирует центр насыщения в гипоталамусе, являясь сильным анорексигеном.

Гилерпродукция ФНО мононуклеарами и, возможно, глиальными опухолями, служит морфологической основой своеобразного синдрома, который характеризуется полной потерей аппетита и глубоким исхуданием. Ранее это состояние считалось психогенным и носит исторически сложившееся название «нейрогенная анорексия». **Кахексия при инфекциях, особенно, хронических гранулематозных процессах, а также при опухолях и лейкозах, раневое истощение — связаны с продукцией во всех этих ситуациях ФНО α .** Именно этот цитокин вызывает анорексию и гиперкатаболизм в ходе ответа острой фазы. **Он же является сильным контринсулярным фактором. ФНО это активатор эндотелия и всех видов лейкоцитов (в первую очередь, их цитотоксических функций), стимулятор клеточной адгезии.**

Он способствует переходу макрофагов в многоядерные гигантские клетки, синтезирующие еще больше ФНО.

Под влиянием ФНО возможно усиление ангиогенеза, он участвует в запуске синтеза белков острой фазы печенью и усиливает экспрессию антигенов ГКГС и Fc-рецепторов на самых разных мишенях. Не способен в высоких дозах индуцировать апоптоз гепатоцитов, клеток ЖКТ, эндотелиоцитов и даже нейронов.

ФНО и ИЛ-1 особенно токсичны при совместном действии. Они способны блокировать мембранное пищеварение и перистальтику кишечника, провоцировать рвоту и понос, вызывать деструкцию гепатоцитов, провоцировать гиперкалиемию и ацидоз.

Совместное токсическое действие этих цитокинов, при их массивном освобождении и долгом нахождении в кровотоке может быть летально. Они стимулируют эндотелий к продукции коагулянтов, в частности, тромбксана A₂ и лейкотриена E и способствуют ДВС-синдрому, увеличивают выработку фактора активации тромбоцитов, окиси азота и миокардиального депрессорного полипептида. Последний вырабатывается в поджелудочной железе- и апудоцитарных клетках предсердий, вызывает вазоконстрикцию во внутренних органах и снижение сократимости миокарда.

Именно эти медиаторы ответственны за проявления токсико-септического шока, гипотензию, падение сердечного выброса и системные микроциркуляторные расстройства, вызывающие плуриорганныю недостаточность при сепсисе и тяжелых инфекциях

Изолированное асептическое введение кахексина в вену крысам в дозах, соответствующих обнаруживаемым при септическом шоке количествам, вызывает у животных гипотензию, ацидоз, гемоконцентрацию, гипергликемию, гипокалиемию и смерть при явлениях дыхательной недостаточности. На вскрытии обнаруживаются проявления тромбгеморрагического синдрома и некротические изменения в почках, ЖКТ и лёгких.

ФНО тормозит экспрессию генов эндогенных опиатов — мощных противошоковых агентов. Именно поэтому поликлональная стимуляция

лимфоцитов и массивная активация бактериальными липополисахаридами макрофагов ведут к такому гиперергическому ходу ответа острой фазы, который оборачивается шоком. Это, так называемые, суперантигены, сверхактивные стимуляторы продукции ИЛ-1 и ФНО.

По некоторым данным, **ФНО наиболее активный, ключевой для запуска продукции всех медиаторов шока агент**, по крайней мере, антитела к ФНО резко ослабляют проявления септического шока. ФНО очень активно стимулирует продукцию различными клетками эндогенных окислителей, что и приводит к их некробиозу и/или апоптозу. Он вызывает с помощью оксида азота парез микрососудов с падением артериального давления и, активируя эндотелий, способствует ДВС-синдрому. Выработанный в ответ на ФНО P_gE, служит обратным отрицательным регулятором биосинтеза ФНО.

Для предупреждения токсико-септического шока организм располагает и другими ингибиторами действия ФНО и ИЛ-1, которые также входят в цитокиновый каскад.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) синтезируется активированными моноцитами, фибробластами, эндотелиоцитами, Т-лимфоцитами и некоторыми В-клонами. **Это важнейший индуктор синтеза «белков острой фазы», то есть глобулинов, плазменная концентрация которых возрастает при любом воспалении, инфекции, иммунопатологическом процессе. Мишенью его действия служат гепатоциты, тимоциты и лимфоциты.**

Для миелоидных полустволовых клеток **он служит ростовым фактором, способствуя продукции всех гранулоцитов, моноцитов, тромбоцитов и эритроцитов.**

Это дифференцировочный пептид для плазматических клеток, синтезирующих антитела, а также для злокачественного клона при миеломной болезни, стимулятор пролиферации кератиноцитов кожи и мезангиальных клеток почек.

Есть данные о его роли в терморегуляции и **индукции лихорадки, но как регулятор собственно температурного гомеостаза ИЛ-6 наименее пирогенен, если сравнивать его с другими цитокинами.** Так, при внутривенном введении человеку он вызывает лихорадку до 39°C в достаточно большой дозе 1 микрограмм на кг массы тела. По-видимому; этот сигнал, в основном, предназначен для осуществления нетемпературных компонентов ответа острой фазы.

Синтез ИЛ-6 стимулируется ИЛ-1 и фактором некроза опухолей. ИЛ-6 гораздо более стабилен, чем его индукторы, поэтому считается, что- именно этот цитокин вносит решающий вклад в осуществление ответа острой фазы при его нормергическом течении. Даже значительные дозы ИЛ-6 не вызывают некроза или апонтоза клеток и не являются летальными, в отличие от выше-описанных регуляторов. **По-видимому данный цитокин направляет нормергический ответ острой фазы.**

Интерлейкин-8 представляет условное название семейства пептидов с молекулярной массой около 8 кД, которые вырабатываются макрофагами и клетками кожи, в частности, по сигналу ИЛ-1. Эти регуляторы обуславливают такие компоненты острофазного ответа, как **активация хемотаксиса и краевое стояние различных видов лейкоцитов.** ИЛ-8 стимулирует освобождение дефенсинов нейтрофилами, таким образом, усиливает атаку «хозяина» против внедрившихся микроорганизмов.

Некоторые аспекты ответа острой фазы определяются **интерферонами**, которые обладают слабым пирогенным эффектом, препятствуют репликации и сборке вирусов, оказывают гормоноподобные эффекты.

Интерфероны синтезируются в ответ на двуспиральную РНК и под влиянием других цитокинов, в частности, ИЛ-1, в фибробластах (ИФН-α), в макрофагах и лимфоцитах (ИФН-γ).

Перестройка метаболизма при ответе острой фазы зависит не только от цитокинов, но и от активации симпатической нервной системы и стрессор-

ных нейроэндокринных механизмов. Возрастает продукция и действие катехоламинов, глюкокортикоидов, вазопрессина, альдостерона, глюкагона, паратгормона.

Отметим, что цитокины стимулируют симпатoadреналовую и кортико-стероидную активность. Вместе с тем, надпочечниковые стероиды, которые способны, подобно ИЛ-1 и ИЛ-6 стимулировать синтез белков острой фазы и изменять установочную точку температурного гомеостаза. Это подтверждает догадку Г. Селье о наличии провоспалительных кортикостероидов. Синтетические аналоги этих регуляторов — этиохолан, гидроксипрегнан, а также естественный печеночный метаболит андрогенов этиохоланолон в эксперименте провоцируют лихорадку и острофазный ответ у человека. Однако, основная часть гормонов стресса ингибирует и лихорадку, и ответ острой фазы, в целом. Глюкокортикоиды — мощные ингибиторы экспрессии интерлейкиновых генов и синтеза метаболитов арахидоновой кислоты, сдерживающие интенсивность острофазного ответа. Фактически, стресс и цитокиновый ответ находятся в неоднозначных взаимоотношениях, удерживая острофазную реакцию от чрезмерности.

Помимо глюкокортикоидов и других гормонов существуют и полипептидные тканевые *ингибиторы цитокинового каскада*, которые понижают интенсивность преиммунного ответа, не давая развиться шокоподобному состоянию. К ним относятся ингибиторы ИЛ-1, выделенные из мочи и плазмы крови: Гликопротеин с МВ 30-35кД, ингибирующий ИЛ-3 — зависимую пролиферацию лимфоцитов и так называемый «уромодулин» (белок Гамма-Хорсфалла), высокоаффинно связывающий ИЛ-1.

Гликопротеин 18 кД — конкурентный блокатор клеточных рецепторов для ИЛ-1 (IL-1R α). Пик концентрации IL-1R α имеет место через 1 час после регистрации максимального уровня ИЛ-1, на этом основании IL-1R α можно рассматривать как часть процесса восстановления спокойного состояния системы цитокинов. IL-1R α выделяется моноцитами, нагруженными иммуноглобулинами.

Ингибирующим действием характеризуются **растворимые сывороточные антагонисты самих молекул интерлейкинов -1 и -6, а также рецепторов ФНО**. Последние представляют собой оторвавшиеся от клеток домены рецепторов этого цитокина.

Ингибиторными функциями обладают цитокины-блокаторы каскада — **ИЛ-10, а также трансформирующий фактор роста**. Интерфероны блокируют некоторые аспекты активации лимфоцитов при ответе острой фазы, например, пролиферацию иммунокомпетентных клеток, синтез IgE и экспрессию антигенов ГКГС II класса.

Обнаруживаемые в норме и при патологии аутоантитела к интерлейкинам и интерферонам, тоже могут обслуживать ингибиторные механизмы ответа острой фазы. По крайней мере, в эксперименте подобные антитела к ФНО и ИЛ-1 оказались очень эффективными сдерживающими факторами при развитии токсико-септического шока.

ААТ к цитокинам все в большей степени признаются исследователями как весьма существенные биологические эффекторные молекулы, регулирующие иммунный ответ *in vivo*. В последние годы многими исследовательскими группами сообщается об обнаружении ААТ, специфичных к интерферонам (IFN α , IFN β , IFN γ), некоторым интерлейкинам (IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12), факторам роста (GM-CSF, M-CSF, LIF, oncostatin M, VEGF) и TNF. Как правило, такие ААТ в высоких концентрациях представлены в системной циркуляции у пациентов с различными инфекционными и аутоиммунными заболеваниями, но также обнаруживаются и в сыворотках здоровых доноров. В некоторых случаях появление или изменение содержания ААТ к цитокинам являлось причиной индукции развития патологических процессов. Другие ААТ, по всей видимости, могут отвечать за патофизиологические проявления течения патологического процесса, связанного с заболеванием. В дополнение к блокировке специфических функций цитокинов, ААТ к цитокинам могут играть важную роль в балансе здоровья и болезни в силу их способности к образованию иммунных комплексов с соответствующими

цитокинами или антиидиотипическими антителами, что может сделать их детектирование с помощью анализов иммуносорбции затруднительным. Действительно, процедуры диссоциации иммунных комплексов и разделения их компонентов существенно расширяют спектр обнаруживаемых в сыворотке ААТ к цитокинам .

Показано, что связывающие и нейтрализующие ААТ образуются при терапии с использованием интерферонов, IL-2. Клиническая значимость обоих типов ААТ широко обсуждается, но ясно, что их генерация ассоциирована с потерей лечебных эффектов назначаемых цитокинов. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что реактивация заболевания и толерантность к его последующему лечению ассоциированы с образованием нейтрализующих ААТ. Эти данные согласуются с предполагаемой ролью нейтрализующих антител в противодействии биологической активности цитокинов *in vivo*. Действительно, в разнообразных исследованиях на экспериментальных животных моделях инфекционных и аутоиммунных заболеваний было показано, что ААТ могут существенно влиять на тяжесть заболевания .

Итак, цитокиновый ответ, который начинается немедленно, после контакта ретикуло-эндотелиальных элементов и лейкоцитов организма с патогенами и их продуктами, позволяет осуществить координированную перестройку обмена веществ и физиологических функций ряда органов и тканей. Вместе с тем, эта форма системной защиты связана с определёнными издержками для организма: ухудшаются реологические свойства крови в микрососудах, возрастает вероятность тромбоза, уменьшается снабжение тканей железом и цинком. Избыточное функционирование цитохимического каскада ведет к шокогенным состояниям и ДВС-синдрому. Хроническая гиперпродукция белков острой фазы, особенно, амилоида А и Р, является фактором риска амилоидоза, который может развиваться при затяжных инфекциях и воспалении.

Ряд недавних клинических наблюдений демонстрирует информативность определения цитокинов в неонатологии. Насущную медицинскую

проблему составляет возможность прогнозирования исхода беременности и состояния здоровья новорожденных. Установлено, что сывороточные концентрации IL-1 и IL-6 (но не IL-8) значительно выше у преждевременно родивших матерей по сравнению со здоровыми беременными того же срока гестации. При этом высокий уровень IL-1 ассоциирован с развитием ранних инфекций у новорожденных и гистологическими признаками хориоамнионита. Наличие воспалительных изменений в плодных оболочках можно предсказать по содержанию IL-1 выше 14 пг/мл с чувствительностью, специфичностью, позитивной и негативной прогностической значимостью, превышающими 80%.

Значительное число авторов подтвердили прогностическую ценность определения в крови беременных IL-1 и IL-6, в дополнение к С-реактивному белку (CRP), для оценки риска преждевременных родов, развития хориоамнионита, интранатальных инфекций или перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных. Сверхпороговые значения IL-6 и CRP перед преждевременными родами могут служить надежными предикторами инфекций у новорожденных. Оценка содержания провоспалительных цитокинов в матке и родовых путях имеет высокую прогностическую ценность у беременных с инфекциями полового тракта. Так, повышенные концентрации IL-6 и IL-8 в слизи шейки матки (но не в сыворотке крови) сопровождают повторные выкидыши. В сроки гестации от 22 до 34 недель женщины с патогенной микрофлорой и низким содержанием в цервикаловгинальной жидкости более, чем двух из 4 провоспалительных цитокинов (IL-8, IL-6, IL-1), составляют группу высокого риска рождения новорожденных с признаками инфекции.

С другой стороны, при беременности, осложненной преждевременным разрывом плодного пузыря, уже повышение концентрации тех же цитокинов в вагинальной жидкости предсказывает рождение ребенка с признаками инфекции.

Клетки иммунной системы новорожденных, в том числе недоношенных, способны к синтезу и секреции цитокинов в значительных количествах. В связи с этим профиль цитокинов в пуповинной крови может быть использован для установления природы перинатальных осложнений. Так, инфекционную природу осложнений подтверждает значительный подъем уровня IL-6 при сниженном содержании TNF, тогда как неинфекционные осложнения сопровождаются повышенными концентрациями IL-1 без изменений в содержании TNF и IL-6.

Оценка способности мононуклеаров пуповинной крови секретировать *in vitro* цитокины в ответ на аллергены может быть использована для прогноза частоты острых инфекций нижнего отдела респираторного тракта (бронхиты, бронхиолиты, круп, пневмония) на первом году жизни. Установлено, что **выраженная способность мононуклеаров пуповинной крови к продукции IFN (но не IL-13, IL-10 или TNF) предсказывает относительно редкую заболеваемость детей из общей популяции в течение первого года жизни**. Клетки иммунной системы новорожденных, в том числе недоношенных, способны к синтезу и секреции цитокинов в значительных количествах. В связи с этим профиль цитокинов в пуповинной крови может быть использован для установления природы перинатальных осложнений. Так, инфекционную природу осложнений подтверждает значительный подъем уровня IL-6 при сниженном содержании TNF, тогда как неинфекционные осложнения сопровождаются повышенными концентрациями IL-1 без изменений в содержании TNF и IL-6.

Большое число исследований посвящено иммунологической **диагностике сепсиса у новорожденных**, летальность от которого, по данным разных авторов, составляет от 30 до 69%. Необходимость срочной верификации диагноза "сепсис", не дожидаясь результатов бактериологических исследований, для раннего и адекватного назначения антибиотикотерапии побуждает искать характерные маркеры инфекции среди параметров иммунного ответа новорожденных. **Использование ряда маркеров - прокальцитонина (PCT), CRP, IL-6, IL-**

8, CD64, CD11b дополняет ускоренную диагностику неонатального сепсиса и мониторинг антибиотикотерапии . Показано, что сывороточные концентрации PCT, CRP, IL-6, IL-8 и TNF до лечения значительно выше у новорожденных с сепсисом, чем у здоровых. **На 3-й и 7-й день лечения содержание PCT, IL-6 и TNF у выздоровевших впоследствии детей прогрессивно снижается, тогда как у умерших- прогрессивно растет**, что позволяет использовать определение этих параметров для контроля эффективности терапии и прогноза исхода болезни. Диагностическая эффективность PCT и TNF наибольшая и составляет 98%, давая основание считать эти показатели лучшими маркерами бактериального сепсиса у новорожденных.

С целью выбора маркеров раннего распознавания бактериального сепсиса или некротизирующего энтероколита у младенцев, родившихся с очень низкой массой тела, испробована расширенная панель из 17 ключевых хемокинов и цитокинов. Содержание в плазме крови хемокинов IL-8, IFN индуцибельного протеина 10 (IP-10), монокина, индуцированного IFN (MIG), MCP-1, а также цитокинов IL-1, IL-6, IL-10, TNF определяли в начале болезни и через 24 ч.

Сопоставление с результатами бактериологических исследований показало, что концентрации большинства изученных медиаторов воспаления значительно выше у инфицированных, чем у неинфицированных младенцев, но содержание резко падает через 24 часа. Все случаи сепсиса или некротизирующего энтероколита идентифицировали начальный уровень IP-10, равный или превышающий 1250 пг/мл, с чувствительностью и специфичностью ~ 90%. **Авторы заключают, что подъем IP-10- наиболее чувствительный ранний маркер септического состояния у недоношенных младенцев.**

У детей с сепсисом, травматическим повреждением головного мозга или острым респираторным дистресс-синдромом измеряли в плазме крови концентрации трансформирующего фактора роста 1 (TGF-1), растворимой молекулы межклеточной адгезии (sICAM-1), растворимых L- и E-селектинов с 1-го по 10-

й день болезни. **Наибольший подъем sE-селектина наблюдали у детей с сепсисом, а sICAM-1 у детей с травмой головного мозга. Среди пациентов с сепсисом или острым респираторным дистресс-синдромом повышенное содержание измеряемых молекул (TGF-1, sE-селектина, sICAM-1) имели выжившие, но не умершие пациенты.** Следовательно, супрессия ожидаемого ответа со стороны TGF1 и молекул адгезии ассоциирована с плохим прогнозом и летальным исходом тяжелого острого стресса у детей .

У взрослых больных с сепсисом наблюдается системная гиперпродукция как провоспалительного цитокина TNF, так и противовоспалительного цитокина IL-10. При этом высокие сывороточные концентрации обоих медиаторов коррелируют с признаками полиорганной недостаточности

Ряд авторов считают более информативным соотношение IL-10/TNF прогрессирующий рост которого связан с нарастанием тяжести состояния, развитием полиорганной недостаточности и гибелью больных. Послеожоговый сепсис также сопровождается увеличением в крови концентрации IL-10, причем наиболее сильный подъем отмечен у умерших впоследствии больных.

Концентрации **IL-6, IL-8, TNF и IL-10 прямо коррелируют с тяжестью болезни и значительно выше у больных с септическим шоком, чем у пациентов с тяжелым сепсисом без шока.** Предложено для подтверждения шока у больных с острой менингококковой инфекцией использовать плазменные концентрации растворимых рецепторов TNF (sTNF-RI и sTNF-RII), содержание которых остается повышенным в течение 5-6 суток, тогда как уровень самого TNF резко падает уже через 12 ч после поступления больного в стационар.

Отдаленное развитие септического шока можно предсказать по снижению уровню мРНК для IFN и TNF (но не IL-12p35, IL10 и IL-4) на 7-й день пребывания больных в палате интенсивной терапии. **Выжившие пациенты имели значительно большее число копий мРНК для TNF, чем впоследствии умершие.**

Сообщают о высокой информативности IL-6 в клинике сепсиса. Гиперпродукция IL-6 ассоциирована с экспрессией маркеров активации на поверхности моноцитов, усилением фагоцитоза и секрецией ими больших количеств TNF и IL-8. Однако сохранение такого уровня IL-6 в плазме крови в течение первых трех дней предвещает гибель больных, тогда как у выживших пациентов он быстро снижается. Авторы заключают, что содержание IL-6 в крови является более надежным прогностическим параметром в ранней фазе сепсиса, чем экспрессия молекул активации на моноцитах.

У больных пневмонией, осложненной сепсисом, высокий риск летального исхода предвещает сочетание высоких концентраций провоспалительного цитокина IL-6 (но не TNF) и противовоспалительного IL-10 в плазме крови.

Ситуационная задача1

В пульмонологическом отделении находятся на лечении два пациента.

Пациент Иванов И.И., 85 лет поступил в отделение с жалобами на одышку, тахикардию, кашель, высокую температуру $39,2^{\circ}\text{C}$. Больным себя считает на протяжении 5 суток, когда после сильного переохлаждения поднялась температура, и появился кашель. На рентгенограмме признаки нижнедолевой правосторонней пневмонии. Из анамнеза известно, что пациент страдает герпетическими высыпаниями в области носогубного треугольника. Накануне болезни был на даче, переохладился, вечером почувствовал сильную слабость, недомогание, появились герпетические высыпания на слизистой губ, крыльях носа.

Пациент Сидоров И.И., 82 лет поступил в отделение на 7 день с начала болезни с жалобами на кашель, одышку, температуру, недомогание. Был в контакте с родственником больным пневмококковой пневмонией. На рентгенограмме признаки правосторонней среднедолевой пневмонии.

Перед началом лечения в момент поступления в стационар у пациентов зарегистрировали гиперцитокинемию. У Иванова И.И. уровень ИЛ-1 α определялся на уровне 398,9 пг/мл, на протяжении лечения его уровень оставался

высоким в сравнении с пациентом Сидоровым И.И. и с соматически здоровыми пациентами пожилого возраста. Уровень ИЛ-1 α у Сидорова И.И. перед лечением определялся на уровне 289,6 пг/мл.

Концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови при поступлении, у Иванова И.И. составляла 293,5 пг/мл, у Сидорова И.И. -160,3 пг/мл. В период разрешения пневмонии содержание ИЛ-8 значительно снижался у обоих пациентов, но не возвращался к показателям соматически здоровых пациентов.

Содержание ФНО- α в сыворотке крови было выше у Иванова И.И.-48,2 пг/мл против 21,6 пг/мл у Сидорова И.И. При стихании воспаления его уровень заметно снижался.

Оцените прогностическую значимость иммуноцитокинового обмена у пациентов пожилого возраста с вирусиндуцированной и бактериальной пневмонией.

ЗАДАЧА 2.

У пациента 65 лет с хроническим бронхитом после перенесённого инфаркта миокарда, развились признаки вялотекущей пневмонии: кашель с умеренным количеством вязкой мокроты, притупление в нижне-задних отделах лёгких при перкуссии, мелкопузырчатые хрипы при аускультации, слабо выраженная лихорадка. Анализ крови: эритроцитоз, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы нейтрофилов влево до промиелоцитов, ускорение СОЭ, гиперглобулинемия, увеличение С реактивного белка, амилоида, HbO₂ ниже 100 г/л.

ВОПРОСЫ:

1. Каковы возможные причины слабой выраженности воспалительного процесса у больного?
2. Каковы механизмы развития каждого из перечисленных симптомов пациента?

3. С помощью, каких мероприятий можно повысить эффективность адаптивных механизмов (назовите их), развивающихся при воспалении?

4. Как, по вашему мнению, должна измениться концентрация ИЛ -1, ИЛ-8, ФНО у этого пациента?