

РОЛЬ ІМУННИХ МЕХАНІЗМІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ: УСКЛАДНЕННЯ ПІСЛЯ РЕЗЕКЦІЇ ШЛУНКА З ПРИВОДУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ

С. А. Кристопчук, О. О. Абрагамович

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: хронічний пієлонефрит, інтерлейкін-18, виразкова хвороба, резекція шлунка, сечостатева система, постгастрорезекційна хвороба.

Одним із головних методів лікування ускладненої виразкової хвороби (ВХ) гастродуоденальної зони залишається резекція шлунка (РШ). Майже одночасно із запровадженням цього методу лікування в клінічну практику з'явилося чимало наукових праць, в яких більш ніж під 70 назвами описують численні розлади після РШ. Серед них і хронічний пієлонефрит (ХП) як один із багатьох синдромів постгастрорезекційної хвороби, що розвивається у 78,3% оперованих і має право на існування як окрема нозологічна одиниця [1].

Літературні джерела свідчать, що до сьогодні опубліковано лише поодинокі дослідження деяких аспектів стану нирок у віддалені терміни після РШ з приводу ускладненої ВХ [2–5]. Відомо, що ХП часто поєднується із розладами імунної системи, зумовленими порушеннями синтезу NO і дією вазоактивних засобів [8]. Але у літературі немає відомостей про зміни концентрації інтерлейкіну-18 (ІЛ-18) у пацієнтів після РШ, які страждають на ХП. Механізм виникнення ХП досі залишається нез'ясованим, що й спонукало нас до проведення досліджень.

Мета дослідження — схарактеризувати особливості імунного гомеостазу у хворих з ХП у віддалені терміни після РШ та з'ясувати головні ланки патогенезу ХП.

Матеріали та методи дослідження

У 330 оперованих чоловіків проведено клініко-лабораторне та інструментальне дослідження сечостатевої системи (ССС) і встановлено, що у 133 із них (40,3%) у віддалені терміни після РШ є патологічні зміни ССС. У 197 хворих (59,7%) уражень видільної системи та статевої сфери не виявлено. Щодо вікового цензу патологічні зміни ССС розподілилися так: серед людей зрілого віку (30–44 років) ССС уражена у 17 (5,2%) хворих, середнього віку (45–59 років) — у 83 (25,1%), літнього (60–74 років) — у 33 (10,0%).

Серед уражень ССС переважали імпотенція (у 74, тобто 22,4% чоловіків) та ХП (у 46 і 13,9% відповідно). Звертає на себе увагу той факт, що ХП виник у різні терміни після РШ, тобто це специфічне ускладнення, яке є компонентом постгастрорезекційної хвороби. У 8 із 46 випадків ХП діагностований у хворих із сечокам'яною хворобою, тобто він був вторинним.

ХП частіше виявляли у пацієнтів середнього віку — у 36 (10,9%) чоловіків, а у зрілому та літньому віці — у 1 (0,3%) та 9 (2,7%) хворих відповідно.

Усі імунологічні дослідження після РШ проводили в чоловіків середнього віку з ХП, оскільки частота виявлення його у пацієнтів саме цієї вікової групи була найвища. Зокрема, серед 205 чоловіків середнього віку, які перенесли РШ, ХП виявлено у 36, що становить 27,1% кількості обстежених з ураженнями ССС, або 17,6% загальної кількості чоловіків середнього віку.

У всіх 36 чоловіків визначали вміст ІЛ-18 у крові за методом ELISA (твердофазовий імуоферментний аналіз) з використанням стандартних комерційних наборів фірми MBL (Японія). Клітинну ланку імунітету вивчали за показниками CD8, CD4, гуморальну — IgM, IgA. Для контролю використали сироватку 12 здорових донорів середнього віку (контрольна група ІА), 13 чоловіків середнього віку після РШ без ураження ССС (контрольна група ІБ), а також у 41 хворого після РШ, у яких діагностовано імпотенцію (контрольна група ІІ).

Сироватку отримували шляхом центрифугування зі швидкістю 4000 обертів за хвилину при температурі 4 °С протягом 25 хв. Також отримували плазму крові, використовуючи ЕДТА.

Усі визначення проводили у дублікатах згідно з інструкціями. Для проведення імуоферментного аналізу використано аналізатор COBAS EIA фірми «Roche». Мінімальний поріг визначення для ІЛ-18 був менше за 12,5 пг/мл. Вимірювання концентрації ІЛ-18 не супроводжувалося перехресними реакціями з іншими цитокінами.

Статистичне опрацювання показників проводили за допомогою стандартної комп'ютерної програми Statistica з кореляційним аналізом за Pearson та визначали коефіцієнт кореляції (r); проводили варіаційний статистичний аналіз за Fisher-Student з визначенням середнього арифметичного (M), похибки середнього арифметичного (m) та рівня значущості (P).

Результати та їхнє обговорення

Вміст ІЛ-18 у сироватці крові практично здорових донорів середнього віку (контрольна група ІА) становив ($283,3 \pm 27,0$) пг/мл, а у пацієнтів середнього віку без уражень ССС після РШ (контрольна група ІБ) — ($274,7 \pm 11,3$) пг/мл. Із 36 чоловіків середнього віку, які страждали на ХП після РШ, у 32 (88,9%; дослідна група ІІА) помічено істотне зниження концентрації ІЛ-18 у сироватці крові порівняно з пацієнтами контрольних груп ІА і ІБ — ($143,3 \pm 6,8$) пг/мл, у 4 (11,1%)

чоловіків (дослідна група ІІІБ) рівень ІЛ-18, навпаки, був вищим порівняно з контрольними показниками груп ІА і ІБ — $(304,0 \pm 12,0)$ пг/мл. Саме у цих двох чоловіків, окрім ХП, було діагностовано імпотенцію, а тому рівень ІЛ-18 був подібним до показників пацієнтів ІІ групи.

Таким чином, на відміну від пацієнтів контрольних груп, у чоловіків середнього віку з ХП у віддалені терміни після РШ помічено значне зниження рівнів ІЛ-18 у сироватці крові, що є свідченням пригнічення Th_1 -відповіді. Яка ж роль низьких концентрацій ІЛ-18 у патогенезі ХП в чоловіків, що перенесли РШ з приводу ускладненої ВХ гастродуоденальної зони?

Відомо, що ІЛ-18 відіграє важливу роль у виникненні запальної та імунної відповіді. Індукуючи синтез ІФН- γ , посилюючи рекрутмент нейтрофілів та їхню кілерну активність, він підвищує захисні сили організму проти дії патогенних чинників.

За умов інфікування грам-позитивною флорою, яка найчастіше зумовлює ХП, важливою ланкою антимікробного захисту є активування поліморфнонуклеарних лейкоцитів, яке стимулюється власне ІЛ-18. Окрім того, недостатня концентрація ІЛ-18 у сироватці крові може спричинити порушення синтезу індукованої синтази NO і відповідно — зниження рівня NO, який має виразні антимікробні властивості.

У пацієнтів середнього віку з ХП після РШ також виявлено зниження гуморальної ланки імунітету, яке супроводжувалося зменшенням рівнів ІgM і ІgA, що чітко корелювало з рівнями ІЛ-18 (рис. 1, 2).

ІgM здатний ініціювати систему комплементу, і з ним пов'язана значна частина антитіл під час первинної імунної відповіді. Його низькі концентрації зумовлюють порушення утворення антитіл у відповідь на дію мікроорганізмів, аглютинацію та лізис клітин-мішеней.

ІgA є одним із головних імуноглобулінів, що секретується слизовою оболонкою сечовивідних шляхів, який залучений до «альтернативного» шляху активування комплементу і є головним чинником специфічного захисту. Зниження його концентрації зумовлює зростання ризику інфекційних ускладнень, зокрема ХП. Зменшення рівня ІgA на ґрунті низької концентрації ІЛ-18 є досить несподіваним, оскільки синтез ІgA стимулюється ІЛ-5, який належить до Th_2 -цитокінів, а за умов хронічних інфекцій переважає Th_2 -відповідь.

Окрім зниження гуморальної ланки імунітету, у пацієнтів з ХП також виявлено пригнічення клітинного імунітету, про що свідчить зростання кількості CD8, які є супресорами імунної відповіді. Зокрема, на відміну від контрольних груп ІА (здорові донори) та ІБ (чоловіки після РШ без ураження ССС), в яких рівень CD8 становив $(0,28 \pm 0,03) \cdot 10^9$ /л, у чоловіків дослідної групи ІІІА він був $(0,37 \pm 0,01) \cdot 10^9$ /л ($P < 0,05$). Вміст CD8 у периферичній крові обернено корелював з концентрацією ІЛ-18 (рис. 3).

Зниження вмісту CD4 до $(0,50 \pm 0,04) \cdot 10^9$ /л у чоловіків дослідної групи ІІІА порівняно з пацієнтами контрольних груп ІА і ІБ ($(0,75 \pm 0,18) \cdot 10^9$ /л ; $P < 0,05$) є підтвердженням пригнічення Th_1 -відповіді, оскільки синтез цих Т-лімфоцитів стимулюється ІЛ-2, який є предшванником Th_1 -цитокінів. Зниження кількості CD4 прямо корелювало зі зниженням концентрації ІЛ-18.

Окрім того, блокатори H_2 -рецепторів гістаміну можуть знижувати синтез ІЛ-18 та ІФН- γ , оскільки згадані процеси опосередковуються цими рецепторами.

Високі рівні NO у двох пацієнтів з ХП та імпотенцією після РШ є цитотоксичними і спричинюють стан імуносупресії, що робить організм чутливим до дії інфекційних патогенів.

ІЛ-18- та ІЛ-12-опосередковане посилення експресії ІФН- γ з наступним зростанням синтезу антитіл головного комплексу гістосумісності у відповідь на уш-

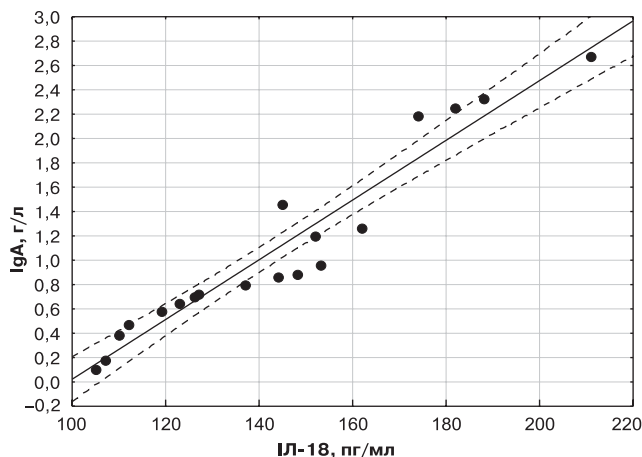


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між рівнями ІgA та ІЛ-18

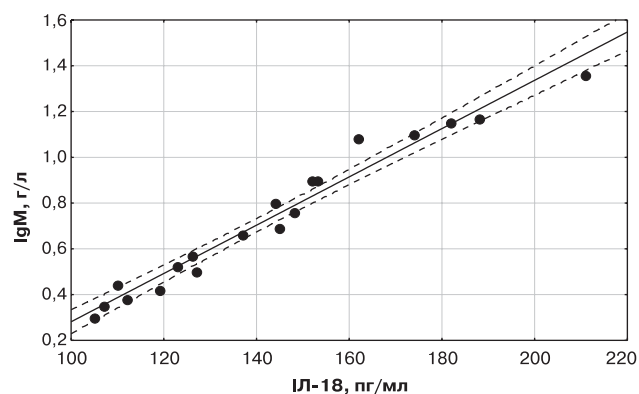


Рис. 2. Кореляційний зв'язок між рівнями ІgM та ІЛ-18

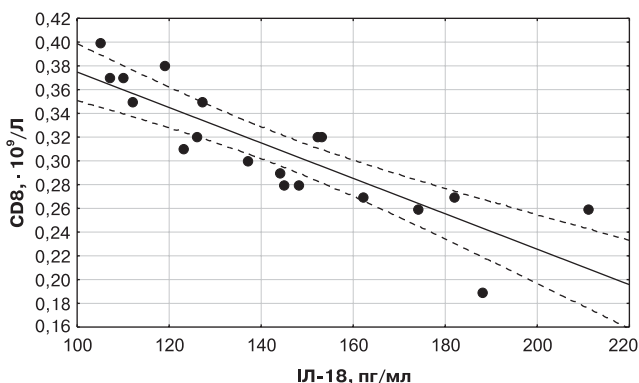


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між рівнями CD8 та ІЛ-18

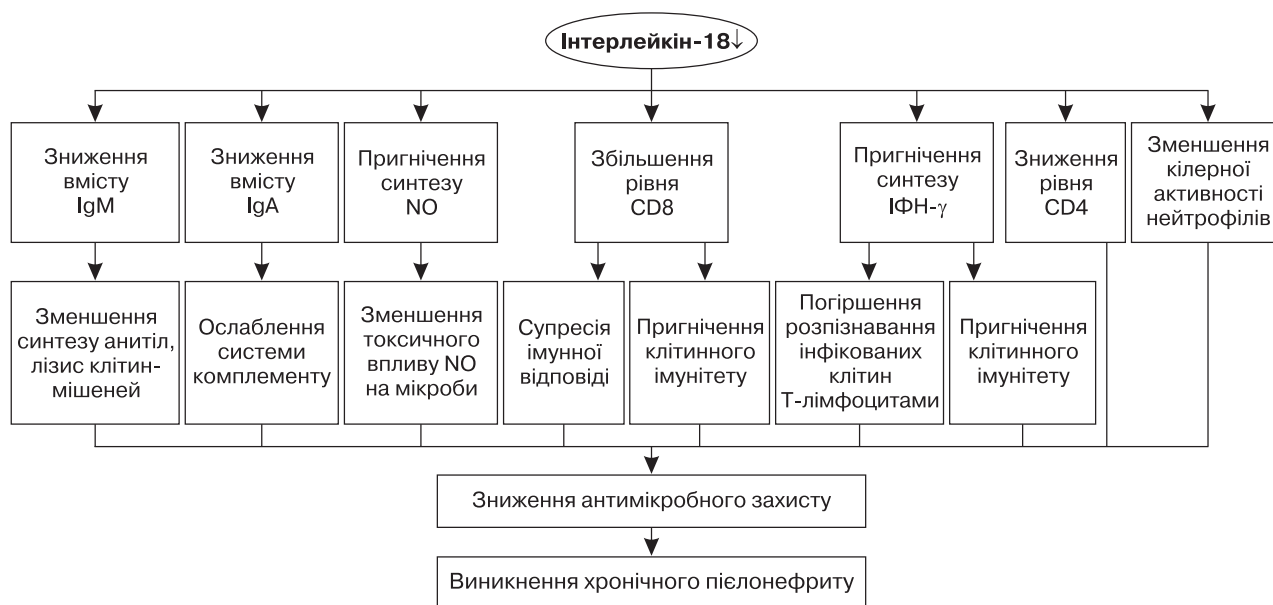


Рис. 4. Роль ІЛ-18 у виникненні хронічного пієлонефриту

кодження тканини бактерійним чинником є функціонально важливим механізмом, який готує цю тканину для підвищеного імунологічного нагляду. Зниження рівнів ІЛ-18 порушує функціонування цього механізму. Зменшення синтезу антитіл головного комплексу гістосумісності погіршує розпізнавання інфікованих клітин Т-лімфоцитами та їхню елімінацію.

Отже, зниження рівня ІЛ-18 може зумовлювати недостатність протимікробного захисту організму і сприяти виникненню ХП.

Висновки

Нами встановлено, що у чоловіків середнього віку з ХП після РШ спостерігається дисбаланс як клітинної (низький вміст ІЛ-18, CD4 і зростання кількості CD8), так і гуморальної ланок імунітету (низькі концентрації ІgA та ІgM).

Патогенез виникнення ХП можна пояснити так. Екзотоксини, що продукуються стафілококами й стрептококами, негативно впливають на імунну відповідь. Зниження рівня ІЛ-18 є свідченням пригнічення Th₁-відповіді, яка відповідає за клітинний імунітет і захист від екстра- та інтраклітинних бактерій [7, 10]. Це підтверджується і зниженням вмісту CD4, синтез якого стимулюється ІЛ-2, що є Th₁-цитокіном.

Протимікробні властивості ІЛ-18 опосередковуються такими його властивостями: ІЛ-18 зумовлює стимулювання синтезу NO-синтази і виділення NO, який перетворюється на пероксинітрит, що має токсичні властивості стосовно до мікроорганізмів [12]. Водночас високі рівні NO інактивують каспазу-1 —

фермент, який потрібен для перетворення попередника ІЛ-18 на його зрілу функціонально активну форму [9]. ІЛ-18 разом із ІЛ-12 є потужними стимуляторами синтезу ІФН-γ [6], тривала наявність якого у зоні запалення зумовлює біологічні ефекти ефекторної фази відповіді і зростання синтезу антигенів головного комплексу гістосумісності, які своєю чергою перетворюють інфіковані клітини на мішені для Т-лімфоцитів, для їхнього розпізнавання та виведення [13]. Крім того, ІФН-γ потрібен для активізування макрофагів, які здійснюють ефективний фагоцитоз. ІЛ-18 зумовлює активізування нейтрофільних лейкоцитів і посилення їхніх кілерських властивостей за рахунок вивільнення активних метаболітів кисню, ферментів азурофільних гранул тощо [11]. Зменшення рівнів ІЛ-18 може порушувати ці антимікробні властивості у будь-якій ланці, що й сприяє виникненню ХП (рис. 4).

Таким чином, РШ з приводу ВХ гастроудоденальної зони у віддалені терміни майже у кожного 10-го (у кожного 5-го з ураженнями ССС) пацієнта ускладнюється ХП, виникненню якого сприяє порушення імунного гомеостазу зі значним пригніченням клітинної та гуморальної ланок імунітету. Лікування оперованих у віддалені терміни після РШ повинно бути індивідуальним, комплексним, строго диференційованим, з урахуванням доцільності призначень антиоксидантів та імуномодуляторів. Наведені вище факти є підставою для оптимізації профілактики виникнення ХП як одного з ускладнень хірургічного лікування ВХ органів травлення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрагамович О.О., Абрагамович О.(Є.)С. Постгастрорезекційна хвороба (терапевтичні аспекти).— Львів: ПП «Кварт», 2005.— 504 с.
2. Василенко В.Х., Коржукова П.И. Постгастрорезекційні розлади.— М., 1974.— 256 с.
3. Бусалов А.А., Коморовский Ю.Т. Патологические синдромы после резекции желудка.— М., 1966.— С. 238.
4. Оныськив Е.Н. Функциональное состояние почек при язвенной болезни до и после резекции желудка: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Львов: Львовский гос. мед. ин-т, 1975.— 24 с.
5. Панцырев Ю.М. Патологические синдромы после резекции желудка и гастрэктомии.— М., 1973.— 124 с.

6. Akira S. The role of IL-18 in innate immunity // *Curr. Opin. Immunol.*— 2000.— Vol. 12.— P. 59—63.
7. Cusumano V., Midiri A., Cusumano V.V. et al. Interleukin-18 is an essential element in host resistance to experimental group B streptococcal disease in neonates // *Infect. Immun.*— 2004.— Vol. 72.— P. 295—300.
8. Esfandiari E., McInnes I.B., Lindop G. et al. A proinflammatory role of IL-18 in the development of spontaneous autoimmune disease // *J. Immunol.*— 2001.— Vol. 167.— P. 5338—5347.
9. Kim Y.M., Talanian R.V., Li J. et al. Nitric oxide prevents IL-1 β and IFN- γ -inducing factor (IL-18) release from macrophages by inhibiting caspase-1 (IL-1 β -converting enzyme) // *J. Immunol.*— 1998.— Vol. 161.— P. 4122—4128.
10. Lauw F.N., Branger J., Florquin S. et al. IL-18 improves the early antimicrobial host response to pneumococcal pneumonia // *J. Immunol.*— 2002.— Vol. 168.— P. 372—378.
11. Leung B.P., Culshaw S., Gracie J.A. et al. A role for IL-18 in neutrophil activation // *J. Immunol.*— 2001.— Vol. 167.— P. 2879—2886.
12. Licinio J., Prolo P., McCann S.M., Wong M.L. Brain iNOS: current understanding and clinical implications // *Mol. Med. Today.*— 1999.— Vol. 5.— P. 225—232.
13. Swain S.L. Interleukin 18: tipping the balance towards a T helper cell 1 response // *J. Exp. Med.*— 2001.— Vol. 194.— P. 11—14.

РОЛЬ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА: ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА ПО ПОВОДУ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

С.А. Кристопчук, О.О. Абрагамович

В статье проанализированы результаты обследования 36 мужчин среднего возраста, которые страдали хроническим пиелонефритом, в отдаленные сроки после резекции желудка по поводу осложненной язвенной болезни гастродуоденальной зоны. Обнаружено достоверное снижение содержания интерлейкина-18 в сыворотке крови исследуемых мужчин, а также отражена роль интерлейкина-18 в патогенезе хронического пиелонефрита у мужчин после резекции желудка.

THE ROLE OF IMMUNE MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC PYELONEPHRITIS AFTER STOMACH RESECTION FOR COMPLICATED GASTRODUODENAL PEPTIC ULCER

S.A. Krystopchuk, O.O. Abrahamovych

The article presents the results of investigation of 36 middle-aged male patients with chronic pyelonephritis in the long terms after stomach resection for complicated gastroduodenal peptic ulcer. The significant decrease of the blood serum interleukin-18 level has been revealed in all investigated subjects as well as the role of interleukin-18 in the pathogenesis of chronic pyelonephritis in men after stomach resection.