



Н.М. Железнякова

Харківський національний медичний університет

Полівалентність змін імунного гомеостазу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та хронічний панкреатит

Ключові слова

Хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, цитокіни, система комплементу, імуноглобуліни.

Зміни в імунній системі, які виникають при неінфекційних захворюваннях внутрішніх органів, з одного боку, призводять до хронізації патологічного процесу, з іншого — зумовлюють формування ускладнень. Виникнення при цьому вторинного імунного дефіциту реалізується як за участю специфічної, так і неспецифічної ланки імунітету. Отже, зміни в імунному статусі відбуваються на всіх етапах імунної відповіді, а тривалий рецидивуючий перебіг захворювання супроводжується виснаженням захисних механізмів та порушенням імунного гомеостазу.

Нині імунну систему розглядають як інтегративне утворення, що забезпечує антигенний гомеостаз організму [2, 4]. Активація цієї системи відбувається внаслідок порушень у будь-яких гомеостаз-підтримувальних структурах організму. Взаємодії в самій системі є наслідком існування тісних взаємозв'язків між ланками специфічного та неспецифічного імунітету, а посередниками між останніми є цитокіни [2–4]. Характер взаємозв'язків у системі набуває лабільності при поєднанні нозологічних форм, коли у патологічний процес залучаються кілька органів або систем. Прикладом таких захворювань, тривалий перебіг яких та поєднання може зумовити мультифакторність реалізації імунних розладів, є хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та хронічний панкреатит (ХП).

Поширеність ХОЗЛ (понад 210 млн осіб), прогресивне збільшення кількості таких хворих

(від 4 до 10 % дорослого населення мають клінічні стадії захворювання), тривалий постійно рецидивуючий перебіг захворювання, вік хворих (хворіють переважно особи середнього та старшого віку) створюють умови для поєднання ХОЗЛ з іншими захворюваннями внутрішніх органів [9, 11].

Значну поширеність неінфекційних захворювань внутрішніх органів пов'язують з низкою чинників ризику, накопичення яких призводить до формування багатьох патологічних станів. Проведений аналіз структури захворювань у світі за даними показника DALY (Disability-Adjusted Life Year) дає підстави стверджувати, що майже половина найпоширеніших захворювань є результатом дії 8 провідних чинників ризику [10]: артеріальної гіпертензії (12,8 %), куріння (8,7 %), гіперглікемії (5,8 %), малорухомого способу життя (5,5 %), надлишкової маси тіла та ожиріння (4,8 %), гіперхолестеринемії (4,5 %), зловживання алкоголем (3,8 %), нестачі в раціоні фруктів та овочів (3,9 %). Поєднання цих чинників спостерігається при великій кількості захворювань. Усі провідні патології мають щонайменше два або більше з наведених чинників ризику [10].

На частку куріння та зловживання алкоголем припадає понад 12,5 % у структурі чинників ризику. Обидва вони зумовлюють формування ХОЗЛ, а також захворювань органів травлення, а саме ХП.

Захворювання травного каналу в країнах Європи посідають восьме місце серед причин тимчасової непрацездатності, сьоме — у структурі первинної госпіталізації, п'яте — серед причин смертності [11]. Так, кількість таких хворих в Європі у 2009 р. досягла майже 6 млн осіб. За поширеністю протягом періоду з 2006 до 2010 р. захворювання травного каналу в структурі загальної захворюваності населення України посідали третє місце, у структурі первинної хронічної захворюваності — друге [6].

Розповсюдження ХП у загальній структурі захворювань травного каналу не однакова в різних країнах світу. Так, якщо серед населення Європи та США вона становить 26 випадків на 100 тис. населення, то на півдні Індії — 114–200 випадків [5]. За даними Центру статистики МОЗ України, поширеність захворювань підшлункової залози за 2006–2010 рр. зросла на 21,3 % та у 2010 р. досягла рівня 2311,3 на 100 тис. дорослого населення (12,3 % від усіх захворювань органів травлення) [6].

Таким чином, визначення спільних ланок патогенезу у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП дасть змогу розробити адекватні схеми терапії та запобігти прогресуванню патології.

Мета роботи — визначити значущість імунозапальних змін у патогенезі поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного панкреатиту.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 108 хворих на ХОЗЛ. Середній вік пацієнтів дорівнював $(49,1 \pm 7,6)$ року. Переважали чоловіки — 76 (70,4 %). Обстеження пацієнтів проводили в стадії загострення захворювання під час перебування на стаціонарному лікуванні.

Діагноз захворювання встановлено на попередніх етапах лікування хворих за даними клінічної симптоматики та показниками функції зовнішнього дихання. Верифікацію діагнозу ХОЗЛ за стадіями здійснювали згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія”».

У 73 випадках ХОЗЛ перебігало в поєднанні з ХП (основна група). Діагноз ХП установлювали згідно з протоколами надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.), які передбачають проведення комплексного аналізу клініко-анамнестичних даних, результатів УЗ-дослідження й оцінку екскреторної (шляхом визначення еластази-1 у калі) та інкреторної (за допомогою глюкозо-толерантного тесту (ГТТ)) функції

підшлункової залози. В усіх випадках зареєстровано легкий (27 осіб) або середній (46) ступінь тяжкості екскреторної недостатності органа.

Показники норми отримані при обстеженні 20 практично здорових осіб.

Усі групи були порівнянними за основними параметрами.

Стан неспецифічного імунітету оцінювали за вмістом С-реактивного білка (С-РБ) та показниками системи комплементу. Вивчення кількісного вмісту С-РБ проводили імуноферментним методом з використанням антитіл до С-РБ, виділених з антисироватки до С-РБ шляхом висолування сульфатом амонію. Визначали загальну активність комплементу та вміст його провідних компонентів — С3 і С5 методом 50 % гемолізу з перерахуванням за стандартним графіком.

Цитокінову ланку імунітету досліджували за результатами визначення концентрацій про- та протизапальних цитокінів (інтерлейкіни-1, 2, 4) за допомогою набору реагентів ProCon (ООО «Протеиновый контур», Росія).

Показники специфічного гуморального імунітету визначали за вмістом імуноглобулінів класу А, М та G з використанням методу радіальної імунодифузії в гелі за Mancini та співавт.

Статистичне оброблення результатів проводили за допомогою програм Microsoft Excel і Statistica 6.0. Обчислювали середні величини (M), їх похибки (m) із застосуванням непараметричних методів статистики (критерій Манна-Уїтні). Відмінності у показниках вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Характер змін у цитокіновій ланці імунітету відповідав таким, які мають місце за наявності запальної відповіді на збудника (інфект) за умов загострення патологічного процесу в бронхолегеневій системі. Так, вміст ІЛ-1 β у хворих на ХОЗЛ (група порівняння), який розглядали як показник ранньої гострофазової реакції, перевищував норму в 1,7 разу, тоді як в основній групі — в 2,8 разу (табл. 1). Рівень ІЛ-2, основною функцією якого є стимуляція специфічного клітинного імунітету, а отже, включення імунного механізму відповіді на інфекцію, яка спричинила загострення захворювання, також значно підвищувався (більше ніж у 7 разів) у пацієнтів з коморбідним станом проти зростання в 1,5 разу в групі хворих з ізольованим ХОЗЛ.

Таке значне підвищення вмісту ІЛ-2 у хворих основної групи, головною функцією якого є стимуляція проліферації, насамперед Т-клітин, імовірно, є наслідком дії вірусного або бактеріального агента, який спричинив загострення

Таблиця 1. Вміст показників цитокінової ланки імунітету та С-РБ у сироватці крові

Показник	Контрольна група (n = 20)	Хворі на ХОЗЛ (n = 35)	Хворі на ХОЗЛ та ХП (n = 73)
ІЛ-1β, ммоль/л	26,0 ± 1,6	43,9 ± 2,6*	71,7 ± 2,7**
ІЛ-2, ммоль/л	12,0 ± 0,5	18,5 ± 0,9*	87,8 ± 1,9**
ІЛ-4, ммоль/л	32,7 ± 2,4	28,8 ± 2,3	69,4 ± 2,6**
С-РБ, мг/л	1,43 ± 0,06	4,2 ± 0,2*	6,0 ± 0,3**

Примітка. Різниця статистично значуща (p < 0,05):

* щодо показників групи контролю; # щодо показників хворих на ХОЗЛ без ХП.

ХОЗЛ, на тлі частого рецидивування як ХОЗЛ, так і ХП. Такі зміни зумовлюють розвиток вторинного імунодефіциту, супроводжуються аутоімунним ушкодженням органів-мішеней та забезпечують безперервність запального процесу з формування патологічного хибного кола.

У групі хворих з поєднаною патологією досліджувані показники були неоднорідними, тому вивчали залежність між вмістом прозапальних цитокінів та вираженістю ремісії патологічного процесу в підшлунковій залозі. Так, рівень ІЛ-1β, який є основним прозапальним цитокіном системної дії та розглядається як маркер активного запального процесу в організмі, в період клінічної ремісії ХП, дорівнював (68,1 ± 4,1) ммоль/л, тоді як у хворих з неповною клінічною ремісією ХП, що у більшості випадків супроводжувалось екскреторною недостатністю підшлункової залози середньої тяжкості, — (78,6 ± 4,7) ммоль/л. Отже, стадія клінічної ремісії ХП не завжди корелює зі станом імунологічної ремісії, яка є інертною. Можна припустити, що зберігається латентний перебіг запального процесу в підшлунковій залозі, що може призвести до формування фібротичних змін в органі та його недостатності.

Вміст протизапального цитокіну ІЛ-4 у крові хворих на ХОЗЛ не мав вірогідних змін порівняно з групою контролю. Це можна трактувати як незавершеність запального процесу і відсутність на цьому етапі повноцінної фази ремісії, тобто в організмі хворих процеси рекаверингу лише розпочинають формуватися. У хворих з поєднанням ХОЗЛ та ХП вміст ІЛ-4 був достовірно вищим за норму, що можна пояснити значною вираженістю аутоімунного компонента в умовах коморбідної патології (постійною циркуляцією в крові антигену та імунних комплексів, які забезпечують безперервне «напруження» імунітету).

Різнострамовані зсуви в цитокіновій ланці імунітету свідчать про певний баланс між фазами активності процесу — ремісія, який може зміститися в той або той бік залежно від зовнішнього впливу.

У сироватці крові хворих на ХОЗЛ відзначили підвищення вмісту позитивного реактанта гос-

трої фази запалення — С-РБ, що було наслідком залучення до патологічного процесу неспецифічної гуморальної ланки імунітету (див. табл. 1).

У хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП вміст С-РБ вірогідно перевищував показники норми та групи порівняння. При детальному аналізі цього показника в основній групі виявлено, що за наявності повноцінної стадії ремісії ХП вміст С-РБ дорівнював (5,6 ± 0,2) мг/л, а при неповній ремісії ХП — (6,2 ± 0,3) мг/л. С-РБ фактично здійснює зв'язок між різними ланками запального процесу, запускаючи систему комплементу і всі залежні від неї реакції — адгезію, хемотаксис, фагоцитоз та модулюючи активність імунокомпетентних клітин (моноцитів, Т-клітин-супресорів тощо) [2, 8]. Цей факт дає змогу розглядати С-РБ як одну зі складових процесу імунорегуляції. Крім того, є підстави вважати С-РБ важливим чинником підтримки гомеостазу, про що свідчить його здатність зв'язувати та елімінувати пошкоджені клітини, взаємодіяти з ліпідами крові, а також брати участь в імунних реакціях [2, 4, 8].

Стан неспецифічної гуморальної ланки імунітету у досліджених хворих оцінено за вмістом показників системи комплементу. Отримані результати свідчать про різнострамовані зміни цих показників. Так, загальна активність системи комплементу у хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ була дещо нижчою за норму, тоді як в основній групі хворих зафіксовано підвищення цього показника (табл. 2).

Зменшення сумарної активності показників системи комплементу у хворих на ХОЗЛ зумовлено пригніченням продукції її складових — С3 та С5, яке може виникати внаслідок значних витрат цих білків плазми на розвиток запальних реакцій при хронічній інфекції. Іншою можливою причиною може бути порушення утворення та/або функціональна неповноцінність макрофагів, які є основними локальними продуцентами компонентів системи комплементу у вогнищі запалення [1, 7].

У хворих з поєднанням ХОЗЛ та ХП відбувається активація системи комплементу, що, ймо-

Таблиця 2. Показники активності системи комплементу

Показник	Контрольна група (n = 20)	Хворі на ХОЗЛ (n = 35)	Хворі на ХОЗЛ та ХП (n = 73)
С3, г/л	1,4 ± 0,04	0,89 ± 0,03*	3,1 ± 0,2**
С5, г/л	64,7 ± 3,2	53,1 ± 2,8*	74,8 ± 2,4**
Сумарна активність комплементу, МЕ/л	75,4 ± 3,8	63,1 ± 3,2*	85,3 ± 2,7**

Примітка. Різниця статистично значуща (p < 0,05):

* щодо показників групи контролю; # щодо показників хворих на ХОЗЛ без ХП.

вірно, є результатом розвитку процесів автосенсибілізації. На нашу думку, активація системи комплементу при поєднаній патології здійснювалася не лише класичним, а й альтернативним шляхом з первинною безпосередньою активацією С3. При цьому як ініціюючі чинники можна розглядати бактеріальні субстанції і віруси, які забезпечують її запуск, минаючи перших п'ять компонентів [1]. Такий подвійний механізм активації системи комплементу характерний для хронічної інфекції, особливо в умовах домінування аутоімунних процесів. Таким чином, поєднаний перебіг ХОЗЛ та ХП супроводжується значними порушеннями в імунній системі, наслідком чого є виражена активація гуморальної неспецифічної ланки імунітету і розвиток автосенсибілізації. Обидва ці чинники можна розглядати як предиктори прогресування захворювання та формування ускладнень.

Ми виявили зміни в системі специфічного гуморального імунітету, які також були різноспрямованими в обстежених групах хворих (табл. 3).

Так, рівень IgA у хворих з ізольованим ХОЗЛ був вірогідно нижчим за показники контролю. Низький вміст IgA в групі порівняння, ймовірно, можна пояснити його надмірними витратами, які мають місце в умовах хронічного запального процесу в бронхолегеневій системі, загострення якого зумовлено дією інфекційного агента.

У хворих з коморбідним станом зареєстровано підвищення вмісту IgA. На нашу думку, такі зміни можна пояснити залученням до патологічного процесу підшлункової залози, яка таким чином намагається створити «лінію оборони» у відповідь на появу інфекційного збудника в бронхолегеневій системі.

Однією з функцій IgA є активація системи комплементу за альтернативним шляхом та забезпечення захисту слизової оболонки органа від дії антигенів, які контактують з нею [1, 2]. Підвищення вмісту IgA у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП зумовлює двобічну ініціацію системи комплементу як класичним, так і альтернативним шляхом, що виявляється надлишковою сумарною активністю комплементу та його основних компонентів (С3 та С5) і може спричинити залучення до патологічного процесу органів-мішеней.

У хворих з поєднанням ХОЗЛ та ХП зареєстровано підвищення вмісту IgM (див. табл. 3), що можна розглядати як результат розвитку аутоімунних процесів. Зменшення концентрації IgM у хворих з ізольованим ХОЗЛ, імовірно, пов'язано з активним його використанням у процесах формування ЦІК, оскільки вони є їх складовою.

Зареєстроване збільшення вмісту IgG в обох групах обстежених хворих свідчить про наявність хронічного запального процесу та активну участь цього класу імуноглобулінів у регуляції імунної відповіді. Адже саме IgG, окрім активної участі в імунних реакціях, володіє регуляторною функцією — за типом зворотного зв'язку впливає на активність інших імунологічних механізмів (гуморальних та клітинних), що зумовлює повноцінність імунної відповіді [2].

Висновки

Загострення хронічного запального процесу в бронхолегеневій системі у хворих з ХОЗЛ відбувається на тлі змін показників специфічної та неспецифічної гуморальної ланок імунітету.

Таблиця 3. Показники специфічної гуморальної ланки імунітету, г/л

Показник	Контрольна група (n = 20)	Хворі на ХОЗЛ (n = 35)	Хворі на ХОЗЛ та ХП (n = 73)
IgA	3,18 ± 0,12	1,1 ± 0,1*	4,1 ± 0,2**
IgM	1,2 ± 0,11	0,6 ± 0,1*	2,4 ± 0,2**
IgG	12,3 ± 0,1	19,1 ± 0,2*	17,6 ± 0,3**

Примітка. Різниця статистично значуща (p < 0,05):

* щодо показників групи контролю; # щодо показників хворих на ХОЗЛ без ХП.

Приєднання ХП призводить до поглиблення цих змін, що є результатом негативного впливу сукупної патології.

Виявлені зміни в імунному статусі при поєднанні ХОЗЛ та ХП зумовлені відсутністю повноцінної лабораторної ремісії ХП, що зумовлює латентний перебіг захворювання.

Особливості балансу про- та протизапальних цитокинів у хворих з коморбідною патологією свідчать про напруження механізмів формування ремісії з розвитком ситуативної недостатнос-

ті. Зміни в гуморальній ланці імунітету у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП призводять до розвитку автоімунних процесів та накопичення антитіл до органів-мішеней. Можна припустити, що такий коморбідний стан є прогностично несприятливим, може призвести до прогресування патології та розвитку ускладнень.

Перспективним напрямом досліджень є вивчення інших патогенетичних ланок у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП.

Список літератури

1. Будчанов Ю.И. Система комплемента в иммунологических реакциях. Система мононуклеарных фагоцитов в иммунологических реакциях: Учеб.-метод. пособие по общей иммунологии.— Тверь: ГОУ ВПО Тверская ГМА, 2008.— 11 с.
2. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие.— 4-е изд., доп.— К: Полиграф плюс, 2010.— 552 с.
3. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Демьянец С.В. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты.— Х., 2007.— 226 с.
4. Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Ройт А. Иммунология.— М.: Логосфера, 2007.— 556 с.
5. Савустьяненко А.В. К вопросу о хроническом панкреатите // Новости медицины и фармации.— 2011.— № 14 (387).— С. 14—15.
6. Степанов Ю.М., Гравіровська Н.Г. Динаміка захворюваності та поширеності основних хвороб органів травлення в Україні за 5 останніх років // Гастроентерологія: Міжвідомчий збірник.— Дніпропетровськ: Журфонд, 2012.— С. 3—12.
7. Carroll M.V., Sim R.B. Complement in health and disease // Adv. Drug Deliv. Rev.— 2011.— N 63 (12).— P. 965—975.
8. Dahl M.J., Vestbo P., Lange S.E. et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in COPD // Am. J. Resp. Crit. Care Med.— 2007.— Vol. 175.— P. 250—255.
9. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
10. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2009.— 70 p. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf.
11. Source: World Health report. World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/respiratory/copd/en>.

Н.М. Железнякова

Поливалентность изменений иммунного гомеостаза у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких и хроническим панкреатитом

Вывявлены изменения в показателях системы комплемента (суммарная активность, компоненты C3 и C5), иммуноглобулиновом профиле, цитокиновом статусе у больных хроническим обструктивным заболеванием легких и сопутствующим хроническим панкреатитом. Показаны особенности формирования гуморального иммунного ответа в условиях коморбидной патологии. Доказано, что наличие сопутствующего хронического панкреатита усугубляет изменения упомянутых показателей, что может быть связано с высоким риском развития осложнений у данной категории больных и является прогностически неблагоприятным фактором.

N.M. Zhelezniakova

Polyvalence of immune homeostasis changes in patients with of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis

The article highlights the changes in indicators of complement system (total activity, C3 and C5 components), immunoglobulin's profile, cytokines status in patients with chronic obstructive pulmonary disease and combined chronic pancreatitis. The peculiarities of the formation of humoral immune response have been shown in the conditions of comorbid pathology has been shown. It has been proved that concomitant chronic pancreatitis exacerbates changes in these indexes that can be related to the high risk of complications development in these patients and presents the unfavorable prognostic factor.

Контактна інформація

Железнякова Наталія Мерабівна, к. мед. н., асистент кафедри
61022, м. Харків, просп. Леніна, 4. Тел. (57) 370-28-18
E-mail: nmz25@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 14 січня 2013 р.