

УДК: 616.24-007.272-036.12+616.37-002-036.12-092-071

Цитокиноопосредованные механизмы в реализации иммунного ответа у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких и хроническим панкреатитом

Н.М. Железнякова

*Харьковский национальный медицинский университет***Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, хронический панкреатит, патогенез, цитокины

Развитие и постоянство среды любого индивидуума обусловлено триадой систем, входящих в так называемый «треугольник гомеостаза», одной из сторон которого является иммунная система. И хотя исторически и филогенетически она образовалась позже любой другой системы, ее роль в организме настолько велика, что возникающие «поломки» в ней приводят к необратимым процессам в организме. В течение многих лет иммунная система рассматривалась как центральное звено противомикробной защиты, однако с 60-х годов прошлого столетия была доказана ее регуляторная роль в элиминации клеток [5]. Несколько позже появились публикации о белковых и пептидных гормоноподобных иммуномодуляторах, которые в процессах межклеточного взаимодействия регулируют активность, дифференцировку, рост и гибель клеток, иммунные реакции, репаративные процессы, ангиогенез и воспаление, т.е. были выявлены межклеточные регуляторы - цитокины [5].

В настоящее время известно более 100 иммунологически активных цитокинов, среди которых наиболее изученными являются интерлейкины и хемокины. Цитокины представляют собой универсальную биологическую коммуникационную систему, инициирующую и регулирующую воспалительные иммунные и метаболические процессы, развивающиеся при различных заболеваниях внутренних органов [3,5,7]. Цитокины, будучи тесно взаимосвязаны между собой, образуют единую

и цельную систему – цитокиновую сеть, в рамках которой проявления отдельных цитокинов существенно модифицируются [5,7,10].

Развитие хронического воспаления в любом органе или системе нашего организма подчиняется общим законам иммунного ответа, в котором ведущая роль принадлежит про- и противовоспалительным цитокинам. Их взаимоотношения определяют стадию патологического процесса (активная, неактивная), глубину поражения и возможность формирования осложнений. Многие клинические проявления заболевания также имеют четкую взаимосвязь с выработкой цитокинов, что довольно часто позволяет интерпретировать патологию [3,7,10].

Цитокины, в частности интерлейкины, обеспечивают взаимодействие клеток внутри органа и связь между органами, как в физиологических условиях, так и под действием различных патогенных факторов. Конечный результат биологического эффекта интерлейкинов определяется их содержанием, временной последовательностью синтеза различных цитокинов, микроокружением, взаимодействием их между собой и с другими биологически активными веществами, такими как, гормоны, факторы роста. В комплексе с последними интерлейкины образуют биологическую мультисистему, реализующую межклеточные коммуникации на самых различных уровнях [10].

В последние годы появилось большое количество работ, в которых проведено изучение состояния и

роли цитокинового звена иммунитета при многих заболеваниях внутренних органов. Среди них наиболее изученными являются про- и противовоспалительные цитокины, как основные модуляторы патологического процесса. В тоже время взаимосвязь данных цитокинов при сочетанной патологии остается предметом изучения. Среди таких заболеваний, при которых продолжается исследование цитокиновых взаимодействий, отмечают хроническое обструктивное заболевание легких и хронический панкреатит [8,9,11,13].

Согласно данным ВОЗ, на сегодня в мире зарегистрировано около 210 млн. людей, имеющих ХОЗЛ. Это заболевание в 2005 г в мире привело к гибели 3 млн. пациентов, что больше чем от рака молочной железы и сахарного диабета вместе взятых [14]. Прогрессирующий характер заболевания, приводящий к ограничению жизненных функций в течение длительного времени, является основной причиной многих смертельных исходов при ХОЗЛ [1,14,15].

Стадия обострения заболевания – это проявление активного воспалительного процесса, итогом которого в большинстве случаев является прогрессирование патологического процесса с нарастанием клинической симптоматики. И хотя лечебные мероприятия у таких больных довольно активны и эффективны, не всегда удается достичь полной клинической ремиссии, чему также способствуют сохраняющиеся вредные привычки, профессиональные вредности и, часто, климатические особенности. В таких ситуациях полнота достигнутой ремиссии определяет объем диспансерного наблюдения и амбулаторного лечения.

Среди заболеваний пищеварительного тракта особое место принадлежит хроническому панкреатиту (ХП) – заболеванию, с которым связывают как гипердиагностику, так и недооценку клинической симптоматики. Распространенность ХП варьирует в различных странах от 0,2 до 0,6 % [2,4]. В Европе распространенность ХП составляет 25-26,4 случая на 100 тыс. населения; в России – 27,5-50. В нашей стране ХП встречается практически с такой же частотой, как в России, при этом несколько отличаясь в различных областях [4,6,12]. Медико-социальная значимость проблемы обусловлена возникновением заболевания в молодом и среднем возрасте, затрагивая трудоспособное население, ранним развитием осложнений и сложностями выбора лечебных мероприятий.

Таким образом, при сочетании ХОЗЛ и хронического панкреатита просматриваются общие закономерности: хроническое фазово-прогрессирующее течение с периодической активацией патологического процесса, деструкция паренхимы органа (фиброз), раннее развитие осложнений.

Частое сочетание таких нозологических форм, направленность патологического процесса (развитие воспаления на фоне вторичного иммунодефицита) послужили основанием к проведению настоящего исследования, целью которого было определение

особенностей иммунного ответа у больных с сочетанным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 69 больных с ХОЗЛ в стадии обострения. Средний возраст обследованных составил $43,2 \pm 3,5$ года. В 43 наблюдениях ХОЗЛ сочетался с ХП (основная группа). Среди обследованных больных основной группы было 35 мужчин и 8 женщин. Достоверных отличий в возрастном и гендерном аспектах между основной и группой сопоставления отмечено не было. Длительность анамнеза у больных с ХОЗЛ в обеих группах находилась в одинаковом временном промежутке, при этом среднее значение составило $9,4 \pm 3,5$ лет в основной и $8,9 \pm 4,1$ лет – в группе сравнения. Анамнез заболевания по ХП в основной группе колебался в пределах от 3 до 18 лет.

Всем больным с ХОЗЛ, с учетом клинических протоколов оказания медицинской помощи таким пациентам, исследовали функцию внешнего дыхания, проводили рентгенологическое исследование органов грудной клетки. У больных с хроническим панкреатитом оценивали внутри- (глюкозоталерантный тест) и внешнесекреторную функцию поджелудочной железы (содержание эластазы-1 в кале), проводили УЗ исследование.

Концентрацию цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО- α) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реактивов «Протеиновый контур» (СПб, Россия). Исследование проводилось на иммуноферментном анализаторе statfax 303 (Awareness Technology Ins, США) согласно рекомендаций фирмы-производителя.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась на персональном компьютере с помощью лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0». Вычисляли средние значения (M), их ошибки (m), коэффициент корреляции (r) и достоверность статистического показателя.

Полученные результаты сравнивали с результатами контрольной группы – 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

Результаты и их обсуждение

С учетом данных спирографического исследования больные основной группы были разделены следующим образом: 1 ст. заболевания регистрировалась в 13 случаях (30,2%); 2-я – в 19 (44,2%) и 3 – у 11 пациентов (25,6%). В группе сравнения распределение было следующим: 9 (34,6%), 11 (42,3%) и 6 пациентов (23,1%) соответственно. Нарушение экскреторной функции поджелудочной железы (ПЖ) регистрировалось у всех обследованных, при этом легкое течение было отмечено у 17 и умеренное – у 26 больных. У 21 больного с ХП было отмечено нарушение внутрисекреторной функции ПЖ в виде

инсулинорезистентности. Больные с 4 ст. ХОЗЛ, тяжелой экскреторной недостаточностью ПЖ и сахарным диабетом в исследование не включались.

При поступлении в стационар у всех больных с изолированным ХОЗЛ проводили исследование содержания ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови, что дало возможность констатировать их повышение (табл.1).

Табл. 1

Состояние цитокинового звена иммунитета у больных ХОЗЛ

Исследуемые показатели, ммоль/л	Контрольная группа (n=20)	Больные с ХОЗЛ (n=26)
ИЛ-1 β	26,0 \pm 1,6	43,1 \pm 2,4*
ФНО- α	24,2 \pm 1,5	37,2 \pm 2,5*
ИЛ-2	12,0 \pm 0,5	17,4 \pm 0,8*
ИЛ-4	32,7 \pm 2,4	25,2 \pm 1,5*

Примечание: * - при $P < 0,05$ при сравнении с аналогичными показателями контроля.

Таким образом, клинические проявления ХОЗЛ (непродуктивный кашель, усиление одышки, повышение температуры), обусловленные развитием активной фазы заболевания, были подтверждены изменениями в иммунной системе - повышением показателей провоспалительных цитокинов. В тоже время отмечено снижение содержания ИЛ-4, участвующего в противовоспалительном ответе, что можно объяснить незавершенностью воспалительного процесса на данном этапе и, таким образом, отсутствием формирования фазы ремиссии. Одновременно установлено умеренное повышение ИЛ-2, основной функцией которого является стимуляция специфического клеточного иммунитета, а, следовательно, и включение иммунного механизма защиты в ответ на инфекцию, вызвавшую обострение заболевания. В таком случае можно предположить, что хроническое заболевание (ХОЗЛ), цикличность течения которого всегда сопровождается активацией иммунной системы, привело к формированию вторичного иммунодефицита.

У больных с сочетанным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита величины изучаемых цитокинов имели отличия при сравнении как с группой больных с изолированным ХОЗЛ, так и контролем. Так, уровень ИЛ-1 β составил 72,9 \pm 2,8 ммоль/л, что в 2,8 раз превышало показатели контроля и в 1,7 раза величины группы сравнения. Содержание ФНО- α было увеличено до 91,7 \pm 2,4 ммоль/л, что превысило показатели контроля в 3,8 раза и показатели группы сравнения - в 2,5 раз. Одновременно отмечено достоверное увеличение ИЛ-2 до 88,9 \pm 2,2 ммоль/л, что в 5,1 раза выше показателей группы сравнения и в 7,4 - группы контроля. Уровень ИЛ-4 достигал 57,3 \pm 3,2 ммоль/л, что в 1,8 раза превышало показатели контроля и в 2,3 раза - группы сравнения.

Увеличение уровня ИЛ-4 у таких больных не-

возможно объяснить активацией противовоспалительного звена иммунитета. По-видимому, его повышение обусловлено нарастанием аутоиммунных процессов, т.к. под действием ИЛ-4 происходит усиление выработки IgE и IgG (участвует в регуляции их секреции). Кроме того, ИЛ-4 оказывает профибротическое действие при фиброзе легких, следовательно, его активация в данной ситуации может обеспечить прогрессирование заболевания.

Повышение уровней ИЛ-1 и ФНО- α , основных провоспалительных цитокинов системного действия, в настоящее время рассматривается как маркер активного процесса в тканях и органах. Достоверное значимое увеличение данных показателей у больных с ХОЗЛ и ХП, по-видимому, является результатом отсутствия полной иммунологической ремиссии у больных с хроническим панкреатитом, и течение заболевания осуществляется латентно. Другим возможным объяснением может быть активация аутоиммунного компонента при изучаемых нозологических формах. При этом влияние интерлейкинов на прогрессирование заболеваний реализуется путем прямого повреждающего действия данных цитокинов на ткани легких и поджелудочной железы через модулирование активности нейрогуморальной системы, оксида азота и ряда других факторов [5,10]

В результате проведенного исследования установлено достоверное повышение содержания ИЛ-2, основным местом приложения которого является стимуляция прежде всего Т-хелперов 1 типа. Увеличение его концентрации, по-видимому, является следствием действия вирусного или бактериального агента, приведшего к обострению ХОЗЛ. Кроме того, возникающий вторичный иммунодефицит как при ХОЗЛ, так и хроническом панкреатите на фоне частого рецидива заболеваний, сопровождается формированием аутоиммунных повреждений органов, что обеспечивает непрерывность процесса.

Величины изучаемых цитокинов не зависели от стадии заболевания у больных ХОЗЛ и степени нарушения экскреторной и инкреторной функций поджелудочной железы при ХП. Таким образом, активация системы цитокинов у больных ХОЗЛ и ХП является маркером прогрессирования заболеваний с вовлечением в процесс новых составляющих, включая нейрогуморальную систему, что требует разработки фармакотерапевтической тактики у таких больных.

Выводы

Стадия обострения ХОЗЛ сопровождается активацией провоспалительного звена иммунитета при отсутствии адекватного ответа противовоспалительного звена. У больных с сочетанным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита показатели цитокинового звена иммунитета имели более выраженные изменения, несмотря на наличие клинической ремиссии ХП. Данное обстоятельство может быть об-

условлено формированием аутоиммунных реакций в организме и/или отсутствием иммунологической ремиссии в ткани поджелудочной железы. Полученные результаты могут быть использованы при обсуждении схем терапии у таких больных.

Литература

1. Авдеев С. Системные эффекты у больных ХОБЛ // *Врач.*— 2006.—№12.—С. 3-8.
2. Бабак О.Я., Гриднев А.Е., Чернова В.М. Новые подходы к терапии ферментными препаратами у больных с хроническим панкреатитом // *Сучасна гастроентерологія.*— 2011.— № 2 (58).— С. 49-55
3. Блюм Н.Е., Антонов А.Р., Асадуллина Р.Р. и др. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких // *Рос. мед. журн.* - 2006. - Т.14, №22. - С.34-39.
4. Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктал.*— 2006.—Т. 16, № 6.— С.79-86.
5. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Демьянец С.В. Цитокины: общебиологические и кардинальные эффекты. — Харьков, 2007. — 226 с.
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы: в 2-х т.-М.: Медицина, 2008.—Т.2.—558 с.
7. Макарова В.И., Макаров А.И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции // *Экология человека.* - 2008. - №5. - С.31-35.
8. Христич Т.М., Телекі Я.М. Патогенетичні механізми розвитку хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом // *Новости медицины и фармации.* — 2008. — №239. — С. 99–100.
9. Христич Т.М., Телекі Я.М. Значення синдрому системної запальної відповіді у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом // *Вісник Вінницького Національного медичного університету.* — 2008. — №12(1). — С. 213.
10. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. - М.: Анахарсис, 2003.-96 с.
11. Chatila W.M., Thomasow B.M., Minai O.A. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* - 2008. - Vol.5. - P.549-555.
12. Conwell D., Banks P. Chronic pancreatitis // *Curr. Opin. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 24 (5).— P. 586—590.
13. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B. et al. Complex chronic comorbidities of COPD // *Eur. Respir. J.* - 2008. Vol.31. - P.204-212.
14. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2010. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
15. Source: World Health report. World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>.

Цитокинопосередковані механізми в реалізації імунної відповіді у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та хронічний панкреатит

Н.М. Железнякова

У хворих на ХОЗЛ (26 осіб) та при його поєднанні з хронічним панкреатитом (43 хворих) вивчали вміст про- та протизапальної ланки імунітету. Було доведено, що загострення ХОЗЛ супроводжується збільшенням показників прозапальної ланки імунітету при пригніченні протизапальної відповіді. У хворих з поєднанням хвороб вміст прозапальних цитокинів перевищував показники хворих з ХОЗЛ, що було розцінено як результат формування аутоімунних реакцій та відсутність імунологічної ремісії при клінічній ремісії хронічного панкреатиту.

Ключові слова: хронічний обструктивний бронхіт, хронічний панкреатит, патогенез, цитокіни

Cytokines mediated mechanisms in realization of immune response in patients with chronic obstructive lung diseases and chronic pancreatitis

NM Zhelezniakova

In patients with chronic obstructive lung diseases (26 persons) and its combination with chronic pancreatitis (43 patients) examined the content of pro-and anti-inflammatory immunity. It has been proven that the GOLD exacerbation accompanied by increased rates of proinflammatory immunity in the oppression of anti-inflammatory response. In patients with combined GOLD and chronic pancreatitis the content of proinflammatory cytokines were higher than in patients with isolated GOLD, which was seen as a result of autoimmune reactions formation and the lack of immunological remission in clinical remission of chronic pancreatitis.

Key words: chronic obstructive lung diseases, chronic pancreatitis, pathogenesis, cytokines