

УДК 616.127-005.4-06:616-056.52+616.379-008.64]-07

ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ*БИЧКОВА Н.Г., БИЧКОВА С.А. *, КРАСЮК О.А. **

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

*Українська військово-медична академія МО України

Вступ. До складу провідних захворювань людства у ХХ та ХХІ століттях відносять хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), артеріальну гіпертензію (АГ), ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу). Сучасна концепція ХОЗЛ, розроблена ВООЗ, заснована на тому, що розвиток даної хвороби можливо попередити, успішно лікувати, оскільки часто перебіг та прогноз визначаються саме екстрапульмональними проявами [1]. Слід зазначити, що АГ та ЦД 2 типу є складовими компонентами метаболічного синдрому. Метаболічний синдром (МС) – одна з найбільш актуальних проблем сучасної терапії, являє собою поєднання абдомінального ожиріння, гіперглікемії, дисліпідемії, АГ, порушення системи гемостазу і хронічного субклінічного запалення, основою патогенезу якого є феномен інсулінорезистентності [2]. Існує декілька класифікацій МС, однак ключовою складовою його діагностики є абдомінальне ожиріння, при цьому з часом критерії його стають більш жорсткими [2]. МС розглядається як стан, що характеризується імунним запаленням низьких градацій [3]. Встановлено, що у хворих на МС спостерігається підвищений рівень окремих прозапальних цитокінів [4, 5], які є індукторами синтезу білків гострої фази: С-реактивного протеїну, фібриногену, інгібітора активатора плазміногену. Внаслідок того, що експресія фактора некрозу пухлин- (ФНП-) найбільше виражена в адипоцитах вісцеральної жирової тканини, даний цитокін та інтерлейкін 1 (ІЛ-1) здатні впливати на чутливість периферичних тканин до інсуліну. Крім того, ФНП- розглядається як медіатор інсулінорезистентності при ожирінні, який знижує активність тирозинкінази інсулінового рецептора, а також пригнічує активність внутрішньоклітинних транспортерів глюкози у м'язевій і жирових тканинах [6]. Наявність у пацієнтів з МС дисліпідемії та атеросклерозу теж обумовлює специфічні зміни в імунній системі, оскільки за останні роки накопичено велику кількість даних щодо ролі імунних механізмів в патогенезі атеросклерозу та запропоновані так звані імунні теорії атерогенезу [7]. Тривала персистенція антигенів, зокрема ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), як вільних, так і у складі циркулюючих імунних комплексів, має велике значення для еволюції атероскле-

ротичного ураження, цитокінових взаємодій між CD3+лімфоцитами та моноцитами/макрофагами. Активація фагоцитів сприяє вивільненню гідролітичних ензимів, цитокінів, хемокінів та факторів росту. Запалення різко змінює подальший обмін ЛПНЩ у стінці судин – ФНП- та ІЛ-1 посилюють зв'язування ЛПНЩ з ендотелієм та гладкими м'язовими клітинами [7]. Комплексна терапія хворих на МС включає призначення статинів, які мають плейотропний ефект і, окрім зниження рівня холестерину, чинять ще й протизапальну та антитромболітичну дію. Статини зменшують активацію клітин запалення за рахунок пригнічення MCP-1, зменшення експресії ІЛ-8, гальмування синтезу металопротеїназ, пригнічення функції НК-клітин [7]. Слід зазначити, що МС в практичній діяльності зустрічається найбільш часто у вигляді трьохкомпонентного, проте у більш важких випадках він може бути п'ятикомпонентним.

В літературі існують поодинокі дані [4,6] про зміни в імунній системі у пацієнтів з МС і практично відсутні відомості про стан системного та місцевого імунітету при поєднанні ХОЗЛ та МС, а в доступній літературі нами не знайдено джерел стосовно рівня цитокінів у хворих на ХОЗЛ залежно від кількості компонентів МС.

Мета роботи - визначити роль цитокінів у перебігу ХОЗЛ II стадії із супутнім МС залежно від кількості його компонентів.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Обстежено 198 хворих чоловічої статі, середній вік яких становив $43,3 \pm 4,2$ роки, які звернулися за медичною допомогою у лікувальні заклади МО України. Контрольну групу склали 40 здорових осіб, співставлюваних за віком та статтю. У дослідження включалися пацієнти із ХОЗЛ II стадії у фазу ремісії, оскільки саме при даному ступені тяжкості хвороби ще збережена фізична активність пацієнтів та немає порушень серцево-судинної системи, які обумовлені захворюванням, наприклад, проявів хронічного легеневого серця. Першу групу склали 42 особи з ХОЗЛ без ознак МС, другу - пацієнти з II стадією ХОЗЛ та трьома компонентами МС (35 осіб). До третьої групи обстежених увійшли 36 пацієнтів із ХОЗЛ та супутнім п'ятикомпонентним МС. Четверту групу склали пацієнти із трьома

компонентами МС без ХОЗЛ (43 особи), а п'яту (42 пацієнти) – хворі із п'ятикомпонентним МС. Діагноз ХОЗЛ встановлювали згідно до Наказу №128 МОЗ України [9]. Діагноз МС встановлювався за рекомендаціями Міжнародної Діабетологічної Федерації (IDF), 2005 [2]. Трьохкомпонентним вважали МС за наявності абдомінального ожиріння (обсяг талії ≥ 94 см) у поєднанні із АГ $\geq 130/85$ мм.рт.ст., або застосування гіпотензивної терапії з приводу раніше діагностованої АГ та зниженим рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) $< 1,03$ ммоль/л для чоловіків, або проведення специфічної терапії з приводу дисліпідемії. П'ятикомпонентним вважали МС, коли до вищенаведених складових додавалися гіперглікемія натще $\geq 5,6$ ммоль/л, або раніше діагностований ЦД2 типу та гіпертригліцеридемія $\geq 1,7$ ммоль/л, або на тлі специфічної гіполіпідемічної терапії. Сироватковий вміст цитокінів визначали імуноферментним методом на ІФА-аналізаторі за допомогою наборів для імуноферментного аналізу "Вектор Бест" (Росія) за методикою, розробленою фірмою.

РЕЗУЛЬТАТИ

В результаті проведених досліджень нами встановлено, що сироватковий статус цитокінів при даних нозологічних формах має спільні та різні риси. Для того, щоб результати дослідження були вірогідними, всі пацієнти із ХОЗЛ були обстежені у фазу ремісії без ознак інфек-

ційного загострення. Дані наведені в таблиці 1. Аналіз представлених результатів показав, що у хворих при ізольованому ХОЗЛ II стадії у фазу ремісії сироваткова концентрація ФНП- перевищувала контрольні значення на 33,3% ($p < 0,05$), ІЛ-1 – на 39,9% ($p < 0,05$), ІЛ-6 – в 2,22 рази ($p < 0,05$), при цьому вміст ІЛ-8 та ІЛ-4 не мав вірогідних відмінностей від показників контрольної групи. Дана тенденція цитокінового профілю сироватки крові відображає клініко-патогенетичні зміни у хворих на ХОЗЛ II стадії у фазу ремісії, коли запальні зміни у трахеобронхіальному дереві уже відсутні, що обумовлює невисокий у порівнянні із іншими групами хворих рівень ФНП- та ІЛ-1, а підвищений вміст ІЛ-6 є свідченням закінчення запальної реакції, оскільки даний цитокін синтезується на кінцевих етапах запалення. Оскільки всі хворі, які були взяті для обстеження, мали ремісію, в наших дослідженнях вміст ІЛ-8 не мав вірогідних відмінностей від рівня здорових осіб ($p > 0,1$), в той же час високий рівень даного цитокіну притаманний хворим на ХОЗЛ із більш високим ступенем тяжкості – III-IV, або при інфекційному загостренні. Оскільки на відміну від бронхіальної астми в основі патогенезу ХОЗЛ немає атопічного / алергічного компоненту рівень ІЛ-4 у першої групи хворих не мав статистично значимих відмінностей від даних контрольної групи ($p > 0,1$). Дані, отримані в нашому дослідженні, співпадають з існуючими в літературі [10].

Таблиця 1.

Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на ХОЗЛ та МС (M±m)

Показник, пг/мл	1 група (n=42)	2 група (n=35)	3 група (n=36)	4 група (n=43)	5 група (n=42)	Контрольна група (n=40)
ФНП-	63,4±3,4*	104,3±5,1*	146,6±5,3*	94,7±5,3*	125,5±6,7*	42,3±2,7
ІЛ-1	65,6±2,6*	102,7±6,9*	144,6±6,2*	95,8±5,1*	127,3±5,9*	39,4±2,5
ІЛ-6	32,7±3,1*	52,8±5,4*	74,1±4,6*	42,5±2,7*	65,3±3,9*	14,7±2,3
ІЛ-8	16,3±0,9	24,8±1,7*	29,3±1,8*	19,4±1,4*	27,8±2,1*	15,7±1,1
ІЛ-4	24,4±1,6	19,9±1,5*	18,6±1,2*	15,2±3,2*	13,2±5,4*	25,4±2,6

Примітка: * - вірогідність відмінності показника з контрольною групою ($p < 0,05$);
n – кількість хворих

У пацієнтів 4 групи із трьохкомпонентним МС встановлено високий вміст у сироватці крові прозапальних цитокінів порівняно із даними здорових осіб: ФНП- – в 2,3 рази ($p < 0,05$), ІЛ-1 – в 3,2 рази ($p < 0,05$), а також ІЛ-6 – в 2,9 рази ($p < 0,05$) та ІЛ-8 – в 1,8 рази ($p < 0,05$). Генез даних порушень має інший характер, ніж у пацієнтів із ХОЗЛ. Підвищення сироваткової концентрації ФНП- та

ІЛ-1 є наслідком гіперпродукції даних цитокінів не тільки імунокомпетентними клітинами, але й адіпоцитами, ендотеліальними клітинами, а підвищений рівень ІЛ-6 є характерним маркером атеросклеротичного запалення та можливої дестабілізації атеросклеротичної бляшки. Знижений вміст ІЛ-4 є компенсаторною реакцією на зростання концентрації прозапальних цитокінів.

У хворих 5 групи із п'ятикомпонентним МС зміни у сироватковій концентрації цитокінів мали аналогічний характер, проте ступінь вираженості їх був значно вищим, особливо за рівнем ІЛ-6, який перевищував показник здорових осіб у 4,44 рази ($p < 0,05$). На наш погляд, це є наслідком гіпертригліцеридемії як п'ятого компонента МС.

У пацієнтів 2 групи із ХОЗЛ та 3-х компонентним МС вміст ФНП- вірогідно перевищував його рівень у першій групі в 1,65 рази ($p < 0,05$), проте не мав вірогідних відмінностей від показника 4 групи, аналогічна тенденція спостерігалася і для ІЛ-1, вміст якого був вищим відповідно в 1,6 рази ($p < 0,05$). Сироваткова концентрація ІЛ-6 в даній групі хворих була статистично вищою за показник у осіб із ізольованим ХОЗЛ на 61,5% ($p < 0,05$) та на 19,5% ($p < 0,05$) нижчою, ніж при ізольованому 3-х компонентному МС. Дані прояви можна розцінювати як потенціювання продукції цитокіну при поєднанні обох нозологічних форм. Аналогічна тенденція відмічена і для ІЛ-8. Вміст ІЛ-4 був вірогідно нижчим за рівень контрольної групи на 21,7% ($p < 0,05$).

Пацієнти із ХОЗЛ та п'ятикомпонентним МС мали зміни сироваткового профілю цитокінів, аналогічні даним в 2 групі, проте вираженість їх була значно вищою за всіма показниками.

Аналіз клініко-імунологічних показників у хворих на ХОЗЛ із МС дозволив виявити кореляційні зв'язки між рівнем цитокінів та окремими компонентами МС – абдомінальним ожирінням (АО) за обсягом талії в см, вмістом холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), рівнем тригліцеридів (ТГ), порушенням толерантності до глюкози (ПТГ) та показниками систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ та ДАТ). При проведенні кореляційного аналізу між показниками ліпідного обміну та сироватковою концентрацією цитокінів у хворих на ХОЗЛ II ст із МС була встановлена позитивна кореляційна залежність між рівнем АО та ФНП- ($r = 0,71$), ІЛ-1 ($r = 0,74$), ІЛ-6 ($r = 0,65$), а також між вмістом ТГ та ФНП- ($r = 0,72$), ІЛ-1 ($r = 0,77$), ІЛ-6 ($r = 0,82$). В результаті проведених досліджень встановлено від'ємний кореляційний зв'язок між рівнем ХС ЛПВЩ та сироватковою концентрацією ІЛ-6 ($r = -0,70$), ФНП- ($r = -0,74$), ІЛ-1 ($r = -0,72$). Кореляційний аналіз, проведений між показниками системного запалення, виявив високу позитивну кореляцію між рівнем САТ та ФНП- ($r = 0,74$), САТ та ІЛ-1 ($r = 0,76$), а також між показниками ДАТ та сироватковою концентрацією ІЛ-6 ($r = 0,80$) та ІЛ-1 ($r = 0,78$). Встановлено також позитивний кореляційний зв'язок між ступенем ПТГ (гіперглікемії) та показником ФНП- ($r = 0,54$), ІЛ-1 ($r = 0,60$); між вмістом ІЛ-4 та ХС ЛПВЩ ($r = 0,72$) та – від'ємний між вмістом ІЛ-4 та ТГ ($r = -0,73$).

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ХОЗЛ II стадії без ознак МС у фазі ремісії виявлено незначне підвищення рівня прозапальних цитокінів при збереженому вмісті протизапальних.
2. У хворих на ХОЗЛ із супутнім МС спостерігаються виражені зміни в імунній системі, які характеризуються дисбалансом цитокінів, коли по мірі зростання кількості компонентів МС в сироватці крові відмічаються більш високі рівні прозапальних цитокінів, особливо ІЛ-6 та ІЛ-1.
3. Відмічена вірогідна кореляція між компонентами метаболічного синдрому та рівнем прозапальних цитокінів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть 1. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы // РМЖ.-2008.-№2.-С.58-64.
2. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, пре- діабету і серцевосудинних захворювань. Методичні рекомендації.-К.-2009.-40с.
3. Малижев В.О.. Ліпоцитокіни в генезі цукрового діабету 2 типу / В.О.Малижев, Л.Є.Анастасій, О.С. Ларін // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.-2005.-№1 (10).-С.3-25.
4. Сиволап Л.Д., Михайлівська Н.С. Активність цитокінів, рівень лептину та інсуліноподібного фактора росту у хворих на інфаркт міокарда з метаболічним синдромом / Л.Д.Сиволап, Н.С.Михайлівська // Український терапевтичний журнал.- 2008.-№2.-С.42-47.
5. Кравчун П.Г. Активність інтерлейкіну-6 у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від варіанту перебігу захворювання / П.Г.Кравчун // Проблеми ендокринної патології.-2005.-№4.-С.23-29.
6. Юбицкая Н.С. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома / Н.С.Юбицкая, М.В.Антонюк, Л.В.Веремчук, К.К.Ходосова // Терапевтический архив.-2009.-№11.-С.59-63.
7. Зайков С.В. Иммуные механизмы патогенеза атеросклероза / С.В.Зайков, В.Н.Жебель, О.П.Сергиенко // Імунологія та алергологія.-1999.-№ 1-2.- С. 22-33.

8. *Ломаковський О.М.* Імунореактивність у хворих на стабільну стенокардію в динаміці комплексного лікування із застосуванням симвастатину/ *О.М. Ломаковський, Т.І. Гавриленко, О.М. Корніліна* // Український кардіологічний журнал. - 2007.-№2. - С. 54-58.
9. Наказ №128 МОЗ України від 19.03.2007р. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія». Київ-2007. 146с.
10. *Комлев А.Д.* Цитокиновий профіль у больних хронічної обструктивної захворювання легких / *А.Д. Комлев, А.Н. Калинина, К.А. Сысоев* // Иммунология. -2002.-Т.4, №1.-С.87-92.

РЕЗЮМЕ

ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Бычкова Н.Г., Бычкова С.А. , Красюк А.А.**

Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца

*Украинская военно-медицинская академия МО Украины

В статье приведены данные о содержании основных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных с ХОБЛ в зависимости от количества компонентов метаболического синдрома. Установлено, что при пятиком-

понентном метаболическом синдроме выявлены наиболее высокие сывороточные концентрации ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6. Установлены также высокие корреляционные связи между уровнем цитокинов и отдельными компонентами метаболического синдрома.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, метаболический синдром, цитокины, триглицериды, абдоминальное ожирение

SUMMARY

THE CYTOKINES IMUNOPATHOGENETICAL ROLE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND METABOLIC SYNDROME

Bychkova N.G., Bychkova S.A. , Krasnyuk O.A.**

National medical university named after O.O.Bogomolets

*Ukrainian military medical academy

The article contains the results of investigation the level pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with COPD with accompanied metabolic syndrome in accordance to the number of its components. It was determined, that the highest levels of TNF- α , IL-1 β and IL-6 in patients COPD and metabolic syndrome, which includes the fifth components. It was determined also the high correlation between the cytokines level and some components of metabolic syndrome.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome, cytokines, triglycerides, abdominal obesity.