

Прояви алергії та Т-хелперні реакції 2-го типу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень

О. М. Рекалова, М. Б. Сінгаєвський

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ
вул. Амосова, 10, м. Київ, 03680; тел.: +38 (066) 138-61-49; e-mail: pulmonol@ifp.kiev.ua

Патогенез хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) традиційно пов'язують з палінням. Однак останніми роками визначено, що 25–45 % хворих на ХОЗЛ ніколи не палили (Salvi S. S., Barnes P. J., 2009). Передбачається, що виникнення ХОЗЛ у таких випадках може бути обумовлене впливом багатьох факторів ризику, у тому числі димом від біомаси, органічним пилом (тваринним, земельним), хронічною бронхіальною астмою (БА), наявністю атопії у сільськогосподарських робітників та іншими причинами.

У 18 % хворих на легку або середньої тяжкості форму ХОЗЛ виявлені прояви атопії, а в 15–45 % хворих на ХОЗЛ спостерігають риси БА (Postma D. S., Rabe K. F., 2015). З іншого боку, наявність у хворого на ХОЗЛ алергічного фенотипу асоційована з ризиком зростання вираженості респіраторних симптомів та загострень ХОЗЛ (Jamieson D. V. et al., 2013). Також наявність ХОЗЛ у хворих збільшує ризик несприятливих наслідків серед госпіталізованих пацієнтів з анафілаксією (Mulla Z. D., Estelle F., Simons R., 2013). Отже, у частини хворих на ХОЗЛ (які ніколи не палили) захворювання може бути асоційоване з алергічним фенотипом, наявність якого можна орієнтовно визначити за цитокіновим складом крові та оцінкою співвідношення так званих про- та протизапальних цитокінів, які віддзеркалюють вираженість Т-хелперних реакцій 1-го та 2-го типів. Відомо, що тип Т-хелперної відповіді при ХОЗЛ не визначений: відзначається активована імунна відповідь за Th1-типом (з виділенням прозапальних цитокінів), але виражені також ознаки активації Th2-лімфоцитів (з виділенням протизапальних цитокінів), що часто спостерігається при атопії.

Дані літератури щодо системної продукції проти-запального цитокіну інтерлейкіну-4 (IL-4) у хворих на ХОЗЛ дещо суперечливі. Так, за даними одних авторів, рівень IL-4 у сироватці крові пацієнтів при загостренні ХОЗЛ знижений у порівнянні зі здоровими донорами; за даними інших – перевищує нормальну величину від 1,8 до 9 разів. На думку низки авторів, гіперпродукція IL-4 є закономірним наслідком персистенції мікроорганізмів та активації ефекторних клітин, зокрема макрофагів та Т-лімфоцитів. Отже, гіперпродукція IL-4 може бути наслідком реакції

імунної системи на інфекцію/колонізацію, а також результатом гальмування процесів вивільнення прозапальних цитокінів. Тобто певну роль у підвищенні рівня IL-4 можуть відігравати так звані саногенетичні реакції організму, які в основному спрямовані на гальмування запального процесу. В цьому випадку він може виступати ключовим інгібітором запальних реакцій, а також брати безпосередню участь в активізації репаративних процесів, підтвердженням чого може бути збереження превалювання рівня IL-4 над фактором некрозу пухлин- α (TNF- α) після проведеного лікування. Не виключено також, що однією з причин гіперпродукції IL-4 може бути порушення процесу диференціації Т-хелперів. Однак неможливо виключити, що надмірна секреція IL-4 спостерігається у разі збільшення активності Th2, що в деяких випадках може бути обумовлено наявністю алергічного фенотипу.

Метою роботи було встановити частоту атопічних захворювань та різницю у вираженості Т-хелперних реакцій 2-го типу (за рівнем сироваткових цитокінів) у хворих із загостренням ХОЗЛ в залежності від статусу паління.

Матеріали та методи дослідження

Було проведено рандомізоване клінічне функціональне та імунологічне обстеження 65 хворих на ХОЗЛ у стадії загострення. Клінічний діагноз ХОЗЛ встановлювався відповідно до Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. Серед обстежених було 42 (64,6 %) чоловіка і 24 (35,4 %) жінки, середній вік ($61,5 \pm 1,6$) року. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб – донорів крові без наявних ознак захворювань респіраторного тракту, серед яких було 10 чоловіків та 10 жінок, середній вік ($45,8 \pm 2,2$) року. Спірометричне обстеження хворих проводилось з використанням апарату MicroLab (Велика Британія).

Залежно від статусу паління хворі на ХОЗЛ були розподілені на 2 групи. До 1-ї групи увійшов 31 (47,7 %) хворий з палінням в анамнезі в минулому чи зараз; середній вік ($65,1 \pm 1,8$) року, ОФВ₁ ($66,3 \pm 3,0$) %. До 2-ї групи увійшли 34 (52,3 %) пацієнти, які ніколи не палили; середній вік ($58,1 \pm 2,5$) року, $p < 0,05$;

ОФВ₁ (70,4 ± 3,3) %, $p < 0,05$. Отже, хворі 2-ї групи були молодшими та мали кращі показники функції зовнішнього дихання (за ОФВ₁).

У сироватці крові хворих було визначено вміст прозапальних факторів (IL-8, TNF- α) та протизапального цитокіну IL-4. Використовували метод імуноферментного аналізу та комерційні тест-системи для визначення в сироватці крові прозапальних цитокінів – TNF- α (Протеиновый контур, Росія) та IL-8 (Цитокин, Росія) і протизапального IL-4 (Протеиновый контур, Росія). Для кожного хворого був розрахований також показник співвідношення сироваткових рівнів TNF- α та IL-4, який віддзеркалював співвідношення Т-хелперних реакцій 1-го та 2-го типів. При аналізі одержаних даних використовували t-тест вірогідності Стьюдента при заданому рівні значимості $p \leq 0,05$.

Роботу виконано за кошти державного бюджету України.

Результати та їх обговорення

Наявність atopічних захворювань в анамнезі (алергічний кон'юнктивіт, риніт, дерматит) було визначено у 4 (12,9 %) пацієнтів 1-ї групи та 9 (26,5 %) – 2-ї групи, $p > 0,05$.

Було встановлено, що загалом у крові 65 обстежених хворих на ХОЗЛ у фазі загострення зареєстровано зростання рівнів прозапальних цитокінів TNF- α та IL-8 та протизапального IL-4 (див. таблицю). При цьому рівень IL-4 вірогідно відрізнявся від нормального тільки у хворих 2-ї групи (які ніколи не палили). Відзначимо, що показник відношення TNF- α /IL-4 у хворих 2-ї групи був вірогідно нижчим за такий 1-ї групи та групи донорів, що свідчило про більшу вираженість у хворих 2-ї групи протизапальних реакцій, які пов'язані з більш вираженою активацією Т-хелперних клітин 2-го типу.

Показники	Здорові особи (n = 20)	1-ша група (n = 31)	2-га група (n = 34)
TNF- α (пг/мл)	7,9 ± 0,8	14,3 ± 5,8	16,5 ± 5,5
IL-8 (нг/мл)	45,0 ± 3,4	58,8 ± 9,8	63,3 ± 7,6
IL-4 (пг/мл)	7,6 ± 0,8	42,7 ± 21,6	92,8 ± 37,2 ¹
TNF- α / IL-4 (ум. од.)	1,28 ± 0,23	2,61 ± 0,81	0,66 ± 0,15 ^{1,2}

Примітки: ¹ різниця з показником групи здорових осіб статистично підтверджена ($p < 0,05$); ² різниця показників обох груп хворих статистично підтверджена ($p < 0,05$).

Висновки

Серед хворих на ХОЗЛ майже половина хворих (52 %) ніколи не палили. Переважання в таких хворих atopічних захворювань (порівняно з хворими на ХОЗЛ з позитивним статусом курця) статистично не підтверджено, що, можливо, пов'язано з невеликою вибіркою.

До клінічних особливостей перебігу ХОЗЛ у хворих з негативним статусом курця можна віднести молодший вік та кращі показники функції зовнішнього дихання. Імунологічно у таких хворих у фазі загострення ХОЗЛ порівняно більше активовані Т-хелперні реакції 2-го типу, що статистично підтверджується низьким коефіцієнтом співвідношення сироваткових рівнів цитокінів TNF- α /IL-4 та свідчить про більшу вираженість у них протизапальних реакцій, які пов'язані з більш вираженою активацією Т-хелперних клітин 2-го типу.