

Бичкова С.А.*,
Хайтович М.В.,
Бичкова Н.Г.,
Красюк О.А.*

РОЛЬ ЦИТОКІНІВ ТА АДГЕЗИВНИХ МОЛЕКУЛ В ПАТОГЕНЕЗІ СИСТЕМОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНЕ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ (аналіз літературних даних та власні дослідження)

*Українська військово-медична академія
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме. В статті наведені дані про роль прозапальних цитокінів та розчинних молекул адгезії у виникненні системного запального процесу у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС. Показано, що висока сироваткова концентрація прозапальних цитокінів та розчинних молекул адгезії ICAM-1 та VCAM-1 є характерною рисою імунного запалення при даній поєднаній патології.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, метаболічний синдром, запалення, імунітет, цитокіни, молекули адгезії.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), надлишкова маса тіла та ожиріння, різноманітні гіперліпідемії, цукровий діабет (ЦД) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) набули значного розповсюдження в усьому світі особливо протягом останніх двох – трьох десятиліть. Велика кількість наукових досліджень виявила багато спільних рис їх патогенезу та об'єднала їх у так звані захворювання, асоційовані із атеросклерозом (за винятком ХОЗЛ), або «хвороби цивілізації», в які увійшли всі вищеперераховані патологічні стани. Провідними чинниками їх розвитку є малорухомиий спосіб життя, вживання у їжу великої кількості жирів тваринного походження та простих вуглеводів, забруднення навколишнього середовища та паління [1,2,3]. Проте, це лише вершина айсберга, і багато питань стосовно виникнення даних хвороб ще тільки починають досліджувати. Всі захворювання, асоційовані із атеросклерозом, крім того, є компонентами метаболічного синдрому. Метаболічний синдром (МС) – це глобальна хвороба цивілізації та прогресу, яка являє собою поєднання надлишкової маси тіла або ожиріння із артеріальною гіпертензією, порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну або цукровим діабетом [2,3].

Ключовим моментом, який пов'язує ХОЗЛ та компоненти МС, є розвиток субклінічного запалення [3]. При розвитку надлишкової за інтенсивністю або тривалістю запальної відповіді втрачається її фізіологічна функція, що надалі призводить до напруження ендокринної системи з викидом у кров великих концентрацій гормонів

та нейромедіаторів, активації цитокінових механізмів, залучення всіх ланок імунної системи в патологічні реакції. Процесом, який ініціює механізми запалення, є універсальна реакція перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). В результаті ПОЛ відбувається генерація активних форм кисню, індукція цитокінів, гормонів, факторів агрегації, що призводить до каскаду послідовних ланцюгів реакцій [4,5,6].

На фоні оксидантного стресу активуються пускові механізми системного запалення: синтез малонового діальдегіду, лейкотрієнів, тромбоксанів. Окислювальний стрес стимулює наднирники з викидом у кров адреналіну, що призводить до вазоспазму, збільшення об'єму циркулюючої крові, загального периферичного опору, підвищення артеріального тиску, що розвивається на фоні дисфункції ендотелію (ДЕ) [7]. Активні форми кисню потенціюють вплив на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), що призводить до ще більшої вазоконстрикції та підвищення артеріального тиску з порушенням функціональної цілісності ендотеліальної вистілки судин [8]. Розвиток АГ вносить свій негативний внесок у формування та підтримку інсулінорезистентності (ІР), як ключового механізму розвитку МС та ЦД. Тривале підвищення активності симпатичної нервової системи у скелетних м'язах викликає порушення щільності артеріол та капілярної сітки м'язів, а погіршення кровотоку в скелетних м'язах, які є головними споживачами глюкози, призводить до зниження її транспорту та наростання ІР [7,8,9].

За наявності ХОЗЛ відбувається посилення IP та рахунок дисфункції поперечно-смугастої мускулатури, що обумовлено порушенням співвідношення скоротливих міофібрил: зменшенням кількості оксидативних міофібрил I типу та підвищенням кількості гліколітичних міофібрил II типу [1]. Величезну роль у розвитку дисфункції скелетної мускулатури відіграє безпосередній вплив ПОЛ, яке ініціює викид мітохондріальної цитооксигенази та фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α). Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ спостерігається підвищена активність цитооксигенази не тільки у лімфоцитах, але і у скелетних м'язах, що полегшує деградацію білку та сприяє зменшенню об'єму поперечно-смугастої мускулатури [10,11]. В свою чергу, ФНП- α як прозапальний цитокін чинить негативний вплив на скелетні м'язи через активацію фактору транскрипції NF- κ B, який порушує диференціювання та відновлення м'язової тканини. Дані порушення підтримуються і значним зниженням навантаження на скелетні м'язи, що проявляється залученням хворих на ХОЗЛ у так звану «спіраль диспоз», коли хворі свідомо значно знижують свою рухову активність з метою попередження епізодів задишки [8]. На фоні системного запалення в організмі, яке спостерігається і при ХОЗЛ, і при МС, відбувається активне накопичення жирової маси тіла.

Абдомінально-вісцеральний тип ожиріння, який виникає при асоціації ХОЗЛ та МС, розвивається внаслідок наростання гіпоксії та пошкодження в цитокіновому ланцюзі імунної системи в бік утворення надлишкової продукції прозапальних, ключова роль серед яких належить ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 [12]. ФНП- α є ключовим цитокіном у розвитку гіперінсулінемії, оскільки залучений і у формування IP, індукує фосфорильовання залишку серину у субстраті рецептору інсуліну - IRS-1, а фосфорильований таким чином IRS-1 діє як інгібітор активності інсулінового рецептору [13].

Прозапальні цитокіни та С-реактивний протеїн (СРП) чинять значний негативний вплив на легеневу тканину та, водночас, є маркерами високого кардіоваскулярного ризику, при цьому найбільше негативне прогностичне значення має поєднане підвищення СРП та індексу атерогенності [14]. Крім того, відомо, що існує позитивний зв'язок між рівнем СРП та величиною артеріального тиску [4]. Таким чином, дані реакції здатні запускати системну запальну відповідь організму за наявності ХОЗЛ та при початковій відсутності МС шляхом активації цитокінових

реакцій, що надалі достеменно призведе до формування компонентів МС [15,16].

Велике значення в патогенезі ХОЗЛ надається головному етіологічному чиннику – палінню, яке, окрім безпосереднього впливу на війчастий епітелій слизової оболонки дихальних шляхів, є також індуктором ПОЛ, збільшує вміст нейтрофілів в дистальних відділах нижніх дихальних шляхів в десятки разів [1]. При проходженні нейтрофілів через мікроциркуляторне русло відбувається пошкодження ендотелію з одночасним виділенням ендотеліальних вазоконстрикторів та прозапальних нейромедіаторів. В умовах гіперглікемії та IP різко знижується продукція ендотелієрелаксуючих факторів, збільшується синтез вазоконстрикторів, тромбоксанів, адгезивних молекул, що активує тромбоутворення та ускладнює перебіг АГ та ХОЗЛ [13,14].

Одночасно на фоні лептинорезистентності, яка виникає в умовах IP та гіперінсулінемії, а також за наявності ХОЗЛ, посилюється активація РААС з послідовним обтяженням перебігу АГ та ІХС. Це обумовлено синергічним впливом дисфункції РААС та гіперінсулінемії і виникненням вираженої ДЕ з ураженням органів-мішеней, особливо нирок [15,16]. Обидва фактори сприяють проліферації гладеньких м'язевих волокон, викликають гіпертрофію стінок артерій, стимулюють ниркову реабсорбцію натрію та води, тим самим збільшують об'єм циркулюючої крові та навантаження на міокард. Так формується гіпертрофія міокарду з наступним розвитком системних ефектів у вигляді більш раннього та важкого перебігу ІХС, легеневої гіпертензії та прогресування обструктивних порушень як проявів ХОЗЛ. Свій негативний прогресуючий вплив також чинять активовані в умовах запалення синтез молекул адгезії та агрегація тромбоцитів, а також гіперліпідемія.

Підвищений рівень у сироватці крові ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів на фоні зниженого вмісту ліпопротеїдів високої щільності складає так звану метаболічну триаду [5]. Сукупність цих порушень має більш високу ймовірність розвитку атеросклеротичних порушень за наявності IP, ніж інші фактори ризику. Тривала персистенція антигенів, зокрема ліпопротеїдів низької щільності, як вільних, так і у складі циркулюючих імунних комплексів, має велике значення для еволюції атеросклеротичного ураження, цитокінових взаємодій між CD3+лімфоцитами та моноцитами/макрофагами. Активація фагоцитів вивільнює гідролітичні ензими, цитокіни, хемокіни та фактори росту. Запалення різко

змінює подальший обмін ліпопротеїдів низької щільності у стінці судин – ФНП- α та ІЛ-1 посилюють зв'язування ЛПНЩ з ендотелієм та клітинами, що складають гладкі м'язові волокна.

До процесів адгезії залучені CD4+, CD8+-лімфоцити та міжклітинні молекули адгезії ICAM-1 (CD54), ICAM-2, ICAM-3, проте продукція ICAM-2 та ICAM-3 спостерігається лише при пухлинних трансформаціях. Експресія CD54-, CD4-, CD8-антигенів залежить від активуючого впливу на клітину прозапальних цитокинів та мітогенів. CD4- та CD8-антигени експресуються на Т-клітинах, а CD54 – на активованих лімфоцитах, моноцитах, еозинофілах, фібробластах, ендотелії, епітеліальних клітинах. Підвищена кількість молекул адгезії ICAM-1 на ендотелії судин та мембранах лімфоцитів, моноцитів/макрофагів та збільшена продукція прозапальних цитокинів призводить до більш значного прилипання моноцитів та лімфоцитів до ендотелію судин [17,18,19].

Адгезивні молекули, експресуючись на одних клітинах, зв'язуються зі своїми контррецепторами та приєднуються одна до одної. Це призводить до локального накопичення клітин, розвитку стази та тромбозу у судинах. До ранніх маркерів, які свідчать про активність запального процесу, особливо на ранніх етапах захворювання, і відносять ICAM-1, VCAM-1, E-селектин.

ICAM-1 – відноситься до сімейства імуноглобулінів, та посилення її експресії викликається такими цитокінами, як ІЛ-2, ФНП- α . ICAM-1 може бути в мембранозв'язаній та розчинній формі, що може слугувати ознакою активності запального процесу. VCAM-1 – молекула адгезії судинних клітин, відноситься до сімейства імуноглобулінів, експресується на поверхні активованого ендотелію [17,18].

У зв'язку із вищенаведеним безумовно актуальними є питання вивчення показників імунного та цитокинового статусу, системного запального процесу у хворих із поєднанням ХОЗЛ та МС з метою розробки методів імунологічної корекції виявлених порушень.

Мета роботи – визначити активність системного імунного запалення у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, шляхом вивчення сироваткового вмісту основних прозапальних маркерів та розчинних молекул адгезії.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 43 хворих на ХОЗЛ І стадії із наявністю МС (І група) та 75 пацієнтів із ХОЗЛ ІІ стадії та МС (ІІ група), середній вік яких становив $51,3 \pm 4,2$ роки. Одночасно було обстежено групи порівняння, які склали хворі на ХОЗЛ без ознак МС: ІА (38 пацієнтів)

із ХОЗЛ І стадії та ІА – 80 осіб із ХОЗЛ ІІ стадії. Групи були рандомізовані за віком та статтю. Діагноз ХОЗЛ встановлювали згідно до Наказу №128 МОЗ України [19]. Діагноз МС встановлювався на підставі детального анамнестичного, клінічного, лабораторного та інструментального методів дослідження при виявленні основних критеріїв синдрому за рекомендаціями Міжнародної Діабетологічної Федерації (IDF), 2005 [20]. Всі хворі були обстежені в період ремісії ХОЗЛ, отримували базову терапію пролонгованими антихолінергічними інгаляційними препаратами та короткої дії на вимогу, без інгаляційних глюкокортикостероїдів. Для корекції наявних порушень ліпідного обміну при МС отримували аторвастатин в добовій дозі 10 мг. Для досягнення цільового рівня артеріального тиску всі пацієнти отримували еналаприл в добовій дозі 20–40 мг, при недостатньому ефекті додавався амлодипін в дозі 10 мг. Контрольну групу склали 35 здорових осіб, рандомізованих за віком та статтю, без ознак МС та ХОЗЛ. Всім хворим було проведено оцінку показників імунного статусу, яка включала визначення вмісту в сироватці крові прозапальних та протизапальних цитокинів, вмісту розчинних молекул адгезії sICAM-1 sVCAM-1, за допомогою сертифікованих в Україні наборів для імуноферментного аналізу за методикою фірм-виробників, рівня СРП. Одночасно із первинним імунологічним обстеженням проводили дослідження вмісту загального холестерину (ЗХС) та його фракцій: ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), а також тригліцеридів (ТГ). Для визначення показників використовували набори рідких реагентів «Холестерин Liquid С», «HDL-холестерин осаджуючий розчин», «Тригліцериди Liquid С» (Pliva Lahema, Чехія). Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету прикладних програм Microsoft XP «Excel», а також за допомогою стандартної версії Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0.

Результати та обговорення. В результаті проведених досліджень встановлено, що поєднання ХОЗЛ із МС призводить до більш глибоких порушень у цитокиновому статусі хворих та гіперпродукції розчинних адгезивних молекул. Так, як видно із даних, наведених у табл.1, сироваткова концентрація ФНП- α у хворих на ізольоване ХОЗЛ І стадії та ІІ стадії перевищувала значення в контрольній групі відповідно на 45,39% ($p < 0,05$) та 84,16% ($p < 0,05$), а при поєднанні із МС – відповідно в 2,69 рази ($p < 0,05$) та в 2,99 рази

($p < 0,05$). Аналогічні зміни в сироватковому рівні були виявлені і для ІЛ-1: у пацієнтів з ізольованим ХОЗЛ І та ІІ стадії він був вищим за показник контролю відповідно на 38,76% ($p < 0,05$) та 44,17% ($p < 0,05$). У хворих із поєднанням ХОЗЛ та МС були встановлені значно вищі рівні даного цитокіну у сироватці порівняно із показником контрольної групи відповідно у 2,68 рази ($p < 0,05$) та 2,79 рази ($p < 0,05$).

Також було виявлено суттєві зміни у сироватковій концентрації інших прозапальних цитокінів – ІЛ-6 та ІЛ-8. Якщо при ізольованому ХОЗЛ спостерігалось помірне зростання вмісту ІЛ-6 у сироватці крові хворих залежно від стадії ХОЗЛ на 43,55% ($p < 0,05$) та 81,37% ($p < 0,05$), то у хворих із наявністю метаболічних порушень були встановлені вірогідно вищі показники вмісту ІЛ-6 – у 3,51 рази ($p < 0,05$) та 6,62 рази ($p < 0,05$). Сучасні літературні дані свідчать про ключову роль ІЛ-8 у перебігу як ХОЗЛ, так і захворювань, асоційованих із атеросклерозом. Отримані нами дані показали, що гіперпродукція даного цитокіну спостерігається як у пацієнтів із ХОЗЛ, при чому починаючи із ранніх етапів його розвитку незалежно від стадії (легкий перебіг І–ІІ стадія), та, особливо, при поєднанні із МС, коли ступінь підвищення його концентрації зростає в 2–2,3 рази ($p < 0,05$).

Рівень протизапального ІЛ-4 в сироватці крові хворих з ізольованим ХОЗЛ як з І стадією, так і з ІІ стадією хвороби не мав вірогідних відмінностей ($p > 0,1$) від значень контрольної групи, а у

пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ ІІ стадії та МС, був достовірно зниженим на 31,16% ($p < 0,05$).

Рівень СРП як основного маркера запального процесу в сироватці крові хворих на ХОЗЛ І стадії без МС не мав відхилень від нормативних значень ($p > 0,1$), що пов'язано із легким перебігом захворювання на даних стадіях, рідкими та легкими загостреннями, в той же час уже на ІІ стадії хвороби та при поєднанні із МС в сироватці крові пацієнтів було виявлено високий вміст СРП (табл. 1).

Вивчення сироваткової концентрації розчинних молекул адгезії ICAM-1 та VCAM-1 показало, що у хворих на ізольоване ХОЗЛ незалежно від стадії (І–ІІ стадія) рівень їх не має достовірних відмінностей від показників контрольної групи ($p > 0,1$). В той же час, поєднання ХОЗЛ із МС призводить до вірогідно вишого вмісту розчинних молекул адгезії в сироватці крові хворих (табл.1). Так, рівень sVCAM-1 перевищував показники здорових осіб відповідно в 3,35 рази ($p < 0,001$) у хворих на ХОЗЛ І стадії із МС та в 4,20 рази ($p < 0,001$) при поєднанні ХОЗЛ ІІ стадії із МС. Аналогічні зміни були виявлені і в сироватковому вмісті sICAM-1 (табл.1).

Слід зазначити, що нами виявлене одночасне підвищення і відносної кількості лімфоцитів, які експресують ICAM-1, у хворих із поєднанням ХОЗЛ та МС. У пацієнтів із ХОЗЛ І стадії, поєднаним із МС, вміст CD54+ лімфоцитів перевищував нормативні значення на 48,15% ($p < 0,05$), а у хворих на ІІ стадію ХОЗЛ, поєданого із МС, –

Таблиця 1.

Сироватковий рівень цитокінів, СРП та розчинних молекул адгезії у хворих на ХОЗЛ, поєдане із МС (M±m)

Показник	Хворі на ХОЗЛ І стадії		Хворі на ХОЗЛ ІІ стадії		Контрольна група (n=35)
	Із МС(n=43)	Без МС (n=38)	Із МС (n=75)	Без МС(n=80)	
ФНП-α, пг/мл	113,6 ±9,5*	61,5±3,7*x	126,8±7,5*	77,9±3,12*x	42,3±4,9
ІЛ-1β, пг/мл	105,6±7,1*	54,7±6,8 x	110,1±6,8*	72,6±3,82 * x	39,42±4,5
ІЛ-6, пг/мл	36,2±1,6*	14,8±1,9*x	68,3±2,2*	18,7±1,31 * x	10,31±2,3
ІЛ-8, пг/мл	25,4±2,8*	17,1±1,3*x	29,2±1,8*	18,5±1,1*x	12,7±1,5
ІЛ-4, пг/мл	22,4±1,7	24,7±1,8	17,5±1,1*	22,7±1,2 x	25,42±3,3
sVCAM, пг/мл	62,4±2,6*	16,9±0,8x	78,1±2,9*	18,3±0,9x	18,6±1,9
sICAM-1, нг/мл	327,2±10,4*	270,2±11,9x	399,4±12,7*	296,3±12,4x	275,5±17,29
CD54+лімфоцити,%	16,4±1,17*	10,9±0,96x	19,8±1,13*	11,2±0,99x	11,07±1,65
СРП, мг/мл	7,9±0,56*	3,6±0,1x	13,2±0,9*	7,8±0,6*x	3,5±0,25

Примітки *- вірогідність різниці показника з контролем ($p < 0,05$);x - вірогідність різниці показника між групами з та без МС ($p < 0,05$);

n - кількість хворих

на 78,86% ($p < 0,05$), в той час як при ізольованому ХОЗЛ незалежно від стадії їх рівень у периферичній крові хворих не відрізнявся ($p > 0,1$) від показника контрольної групи.

Характеристика ліпідного профілю крові у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, наведена в таблиці 2.

Як видно із даних, наведених в табл. 2, поєднання ХОЗЛ із метаболічними порушеннями супроводжується значними порушеннями вмісту ліпідів у сироватці крові і характеризуються підвищенням вмісту загального холестерину, ЛПНЩ та ЛПДНЩ на тлі зниженого рівня ЛПВЩ. Такі порушення притаманні класичним дисліпідеміям Па та Пв за класифікацією ВООЗ (1970), які найбільш характерні для МС.

Таким чином, у хворих із поєднанням ХОЗЛ та МС на тлі ДЕ в імунній системі формується «хибне коло», в яке залучені як прозапальні цитокіни, так і адгезивні молекули. При цьому прозапальні цитокіни, впливаючи на ендотелій, активують його. Активований ендотелій починає виробляти різні біологічно активні речовини, у тому числі й молекули адгезії. Останні, впливаючи на лейкоцити, сприяють їх прилипанню до судинної стінки та міграції до вогнища запалення. У вогнищі запалення лейкоцити руйнуються та вивільняють протеолітичні ферменти та дефензини, які, в свою чергу, пошкоджують навколишні здорові клітини та сприяють підвищенню продукції прозапальних цитокінів [21].

Високий рівень прозапальних цитокінів у сироватці крові хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, є сукупним продуктом як тривалого запального процесу у слизовій оболонці бронхів із активацією імунної системи на вірусні, бактеріальні анти-

гени та тютюновий дим, так і ураження судинної стінки, розвитку ДЕ, посиленого антигенного впливу ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, формування атеросклеротичної бляшки, а також за рахунок потужного джерела адипоцитокінів – вісцерального жиру. При цьому порушується послідовність продукції прозапальних цитокінів та відбувається масивний їх синтез внаслідок взаємного стимулювання. Так, ІЛ-1 посилює секрецію ІЛ-6, ФНП- α , ІНФ- γ та активує посилення активації молекул адгезії ICAM-1, VCAM-1, MAC 1, що призводить до інфільтрації судинної стінки лімфоцитами та моноцитами та стимулює мезангіальну проліферацію [22].

ІЛ-8 сприяє виходу нейтрофілів за межі кровоносного русла та міграції їх у вогнище запалення та мезангіальний простір. Там відбувається дегрануляція поліморфноядерних нейтрофілів та виділення біологічно активних речовин та дефензинів. Останні, діючи на клітини, змушують їх виділяти додаткову кількість ІЛ-8, оскільки дефензини, ФНП- α та ІЛ-1 (синтез яких індукують дефензини) вважаються могутніми індукторами синтезу ІЛ-8 мезангіальними клітинами [23].

Як було зазначено вище, у хворих із ознаками МС спостерігається ДЕ, однією із рис якої є гіперпродукція ендотелінів, що, окрім того, спостерігається при захворюваннях легень. Ендотелін-1 вважається медіатором запалення за рахунок стимуляції продукції ФНП- α , молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1), які викликають запальний процес. Також ендотелін-1 має властивість стимулювати мезангіальні клітини, які його ж і виробляють, внаслідок чого і відбувається посилення запального процесу [7–9,24].

Таблиця 2.

Сироватковий рівень ліпідів у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС ($M \pm m$)

Показник	Хворі на ХОЗЛ I стадії		Хворі на ХОЗЛ II стадії		Контрольна група (n=35)
	Із МС (n=43)	Без МС (n=38)	Із МС (n=75)	Без МС (n=80)	
ЗХС, ммоль/л	6,23±0,13*	5,08±0,18	6,89±0,42*	5,16±0,21	4,90±0,41
ТГ, ммоль/л	1,74±0,11*	1,28±0,09	2,65±0,16*	1,83±0,19	1,18±0,12
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,41±0,17*	3,06±0,11	4,74±0,21*	3,15±0,24	2,81±0,35
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,92±0,09*	1,25±0,15	0,94±0,03*	1,23±0,12	1,39±0,28
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,78±0,08*	0,55±0,06	0,94±0,07*	0,58±0,09	0,51±0,07
КА	4,56±0,18*	3,21±0,20	4,73±0,13*	3,24±0,17	3,14±0,24

Примітки * - вірогідність різниці показника з контролем ($p < 0,05$);x - вірогідність різниці показника між групами з та без МС ($p < 0,05$);

n - кількість хворих

Встановлено, що взаємодія лейкоцитів та ендотелію існує постійно за рахунок спеціальних адгезивних молекул P- і E-селектинів – на поверхні ендотеліоцитів та ICAM-1 і VCAM-1 – міжклітинних та клітинних молекул адгезії. При адгезивній ДЕ, під дією медіаторів запалення, цитокінів, тромбіну та інших стимулів P- і E-селектини забезпечують затримку та неповну зупинку лейкоцитів, а ICAM-1, VCAM-1 – повну. Збільшена адгезивність ендотелію та безконтрольна адгезія лейкоцитів мають велике значення при різноманітних патологічних станах, які призводять до фатальних серцево-судинних подій (катастроф) [24]. З іншого боку, при ХОЗЛ спостерігаються патогенетично обумовлені дихальною недостатністю гіперкоагуляція та поліцитемія, що більш виражено при III–IV стадіях захворювання, проте за наявності МС та ДЕ, може проявитися і на більш ранніх етапах.

Таким чином, у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, спостерігаються взаємно обтяжуючі зміни в імунному та цитокіновому статусі, при яких під дією прозапальних цитокінів, які продукуються внаслідок запалення в бронхо-легеневій тканині, відбувається активація та пошкодження ендотелію, що призводить до продукції різних видів молекул адгезії. Одні з молекул адгезії (P- та E-селектини) відповідають за уповільнення руху кровотоку та адгезію нейтрофілів до судинної стінки, що посилює прояви атеросклеротичного запалення та ДЕ, які притаманні МС. Інші (ICAM і VCAM) допомагають мігрувати нейтро-

філам через судину стінку в тканину бронхів, де нейтрофіли руйнуються і виділяють протеолітичні ферменти та дефензини, які пошкоджують здорові клітини та викликають додаткову продукцію прозапальних цитокінів, які, впливаючи на ендотелію, викликають збільшення продукції молекул адгезії. Саме це створює «хибне коло», яке вказує на взаємодію імунних механізмів в патогенезі ДЕ при ХОЗЛ, поєднаному із МС. Детальне вивчення патогенетичної ролі цитокінів та молекул адгезії в периферичній крові хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, є підґрунтям для розробки способів імюнокорекції, які б руйнували це «хибне коло» та зменшували прояви системного запального процесу у хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС.

Висновки.

1. У хворих на ХОЗЛ, поєднане із МС, спостерігаються виражені прояви системного запального процесу, які проявляються підвищеним рівнем прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8) СРП та розчинних молекул адгезії (sICAM-1, sVCAM-1) в сироватці крові.
2. Рівень прозапальних цитокінів в сироватці крові у хворих із поєднаною патологією залежить як від стадії ХОЗЛ, так і наявності метаболічних порушень, а підвищений рівень розчинних молекул адгезії є притаманним для пацієнтів із ознаками МС.
3. Концентрація протизапального цитокіну ІЛ-4 в сироватці крові зменшеною лише у пацієнтів із ХОЗЛ II стадії, поєднаним із МС.

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ И АДГЕЗИВНЫХ МОЛЕКУЛ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИСТЕМОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, СОЧЕТАННОЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Бычкова С.А., Хайтович Н.В., Бычкова Н.Г., Красюк А.А.

Резюме. В статье приведены данные о роли провоспалительных цитокинов и растворимых молекул адгезии в возникновении системного воспалительного процесса у больных ХОБЛ, сочетанной с МС. Показано, что высокая сывороточная концентрация провоспалительных цитокинов и растворимых молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 является характерной чертой иммунного воспаления при данной сочетанной патологии. *Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, метаболический синдром, воспаления, иммунитет, цитокины, молекулы адгезии.

THE CYTOKINE'S AND ADHESION MOLECULE'S ROLE IN PATHOGENESIS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY PROCESS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, ACCOMPANIED WITH METABOLIC SYNDROME (LITERATURE REVUE AND OWN DATA'S)

Bychkova S.A., Khajtovych M.V., Bychkova N.G., Krasnyuk O.A.

Summary. The article contains the data's of inflammatory cytokine's and adhesion molecule's role in the systemic inflammatory process in patients with chronic obstructive pulmonary disease, accompanied with metabolic syndrome. It was determined, that the high serum concentration of inflammatory cytokines and soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 are the specific features of immune inflammation in patients with these diseases.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome, immune, inflammation, cytokines, adhesion molecules.

Список літератури

1. Березин А. Е. Хроническая обструктивная болезнь легких и кардиоваскулярный риск / А. Е. Березин // Украинський медичний часопис.- 2009.-№2 (70).-С.12-18.
2. Попова Т.Н. Особенности клинико-лабораторных проявлений и нутритивного статуса у больных ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом : автореф. дисс. на соиск. уч. ст. к.м.н. / Т.Н. Попова.- Тюмень -2009.- 22 с.
3. Прозорова Г.Г. Особенности клинического течения ХОБЛ: роль системного воспаления / Г.Г. Прозорова, И. А. Волкорезов, О.В. Пашкова // Прикладные информационные аспекты медицины.- 2009.- Т. 12, №2.-С.46-49.
4. Лутай М.И. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска / М.И.Лутай, И.П.Голикова, С.И.Деяк, В.А.Слободский // Украинський медичний часопис.-2006.-№2.-С.80-83.
5. Иммуные механизмы патогенеза атеросклероза / С.В. Зайков, В.Н. Жебель, О.П. Сергиенко [и др.] // Імунологія та алергологія.-1999.-№ 1-2.- С. 22-33.
6. Попова Т.П. Свободнорадикальные процессы в крови и структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов при метаболическом синдроме // Автореф. дисс. на соиск. уч. ст. к.м.н., Ростов-на-Дону, 2009.- 26с.
7. Старикова З. А. Изменения поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов / З. А. Старикова, Е. И. Амчиславский, Д.И. Соколов [и др.] // Медицинская иммунология.- 2003.- Т.5, №1-2.- С. 39-48.
8. Карабаева А. Ж. Дисфункция эндотелия в патогенезе кардиоренальной патологии / А. Ж. Карабаева, А. М. Есаян, И. Г. Каюков // Научно-прак. журнал "Клинико-лабораторный консилиум".- 2007.- № 3.- С. 15-21.
9. Петрищев Н.Н. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н. Н. Петрищев, Л. В. Васина, Т. Д. Власов [и др.] // Научно-практический журнал "Клинико-лабораторный консилиум".- 2007.- № 3.- С. 31-35.
10. 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.
11. Павликова Е.П. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли при ишемической болезни сердца / Е.П. Павликова, И.А. Мерай //Кардиология.-2003.-№8.-С.68-71.
12. Сиволап Л.Д. 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.
13. Соломатіна Л.В. Імунологічний статус та ремоделювання серця у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів / Вісник проблем біології і медицини.- 2005.- №4.- С. 98-104.
14. 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.
15. Зуб Л.О. Особливості активності деяких цитокінів у хворих з проліферативними морфологічними варіантами хронічного гломерулонефриту / В. Є. Дріянська, В. Й. Фесенкова, Н. М. Малашевська // Імунологія та алергологія.- 2007.- №1.- С. 35-37.
16. Школьник В.В. Імунне запалення та ендотеліальна дисфункція як фактор розвитку гострого інфаркту міокарду / В. В.Школьник, О. А. Кочубей // Врачебная практика.- 2007.- № 3.-С.6-8.
17. Лагутчев В. В. Взаимосвязь sVCAM-1, антител к Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Virus herpes simplex и степени атеросклероза артерий нижних конечностей / В.В. Лагутчев, А.Н. Шупакова // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія.- 2010.- №4.- С. 12-18.
18. Borthwick N. J. Transendothelial migration confers a survival advantage to activated T lymphocytes: role of LFA-1 / ICAM-1 interactions / N.J.Borthwick, A. A. Akbar, C. Buckley [et al.] // Clinical & Experimental Immunology.- 2003.- Vol. 134, Issue 2.- P. 246-249.
19. Наказ №128 МОЗ України від 19.03.2007р. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». Київ-2007. 146 с.
20. Диагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, преддіабету і серцевосудинних захворювань. Методичні рекомендації.-К.-2009.-40 с.
21. Демьянов А.В., Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В.Демьянов, А.Ю.Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление.- 2003.- Том2, №3.- С. 26-35.
22. 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.
23. 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.
24. Корж А. Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия / А. Н. Корж // Междун. мед. журн.- 2003.- №1.- С. 130-134.