

КОРЕКЦІЯ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ ЯК ОДНІЄЇ З ПРОВІДНИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЛАНОК ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Н.М. Железнякова

Харківський національний медичний університет

Вступ

Сукупний перебіг багатьох хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів, їх прогресування та утворення ускладнень є результатом порушень в системі імунного гомеостазу. Зміни в імунній системі, які відбуваються внаслідок постійної її напруги, призводять до неспроможності контролю за станом антигенного гомеостазу, що обумовлює загострення хронічного патології або латентний її перебіг [1,3]. Так, низкою дослідників доведено, що доволі часто в органах-мішнях, які втягуються до того, чи іншого патологічного процесу, реєструються фібротичні зміни, поява яких не супроводжується клінічною симптоматикою. При цьому ці зміни визначаються випадково, або у разі розвитку недостатності функції органу [5,6,7]. В такому разі мова йде про постійний запальний процес, розвиток якого обумовлено формуванням так званих «цепних реакцій» в імунній системі, запуск яких відбувся заздалегідь. Порушення контролю з боку Т-лімфоцитів індукує безконтрольну виробку антитіл до будь якого органу або системи, тим самим запускаючи аутоімунні реакції, які надають патологічному процесу хронічний прогресуючий характер [1,3].

Серед таких захворювань внутрішніх органів одну з провідних позицій посідають хвороби дихальної системи й шлунково-кишкового тракту. «Підтримка» таких захворювань відбувається не тільки за рахунок імунних зсувів в організмі, а й внаслідок постійного контакту їх з антигенами. Різноманіття антигенів, постійна наруга імунітету, яка ще більше посилюється при загостренні патологічного процесу, призводить до розвитку вторинного імунодефіциту та потребує активних мір для його корекції [4,7]. Іншим негативним моментом при наявності хронічних захворюваннях внутріш-

ніх органів є їх доволі часте поєднання. В такому разі зміни в імунній системі поглиблюються, що пов'язують не з сумою негативних факторів, які впливають на організм, а з розвитком додаткових патогенетичних ланок та значним прогресуванням спільних [5,6,7].

Серед доволі розповсюджених захворювань, поєднання яких може сприяти виникненню ускладнень, розглядають хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та хронічний панкреатит (ХП). Прогресуючий хронічний перебіг даних захворювань пов'язують з багатьма спільними ланками патогенезу: збільшенням процесів ПОЛ, зростання яких призводить до ураження клітинної мембрани, зсувами в цитокіновій ланки імунної системи, її клітинної та гуморальної складових, формуванням синдрому ендотоксикозу, системним ураженням судинного русла з розвитком ендотеліальної дисфункції, що, тим самим, забезпечує поліорганність патології [4,5,6,7]. Лікування таких хворих – складний процес. Практично не існує лікарських засобів, призначення яких в повному обсязі забезпечує корекцію усіх цих порушень. Підставою до вибору препарату в таких хворих частіше є визначення провідних ланок патогенезу на етапі дослідження, а також можливе запобігання поліпрагмазії та прогресуванню захворювання.

Метою даної роботи була розробка методів корекції порушень показників імунної системи та синдрому ендотоксикозу у хворих з коморбідною патологією – ХОЗЛ та хронічним панкреатитом.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Метаболічні механізми формування респіраторно-ренальної патології: діагностичні та прогностичні критерії, профілактика, лікування» (№ держреєстрації 0110U001806).

Матеріали та методи дослідження

До роботи було залучено 69 хворих на хронічний панкреатит та ХОЗЛ. Вік хворих в середньому по групі склав $49,7 \pm 7,6$ років. Серед обстежених переважали пацієнти чоловічої статі - 49 осіб (71,1%). Тривалість захворювання щодо ХОЗЛ та ХП у 17 (24,7%) випадках складала до 5 років, у 31 (44,9%) хворого коливалась в межах 5-10 років та у 21 (30,4%) пацієнта перетинала межу в 10 років. На час обстеження та лікування всі особи знаходилися на стаціонарному лікуванні, що було обумовлено загостренням бронхо-легеневої патології.

Нормативні показники досліджуваних параметрів були отримані при обстеженні 20 практично здорових осіб аналогічної статі та віку (контрольна група).

Оцінку рівня ендогенної інтоксикації здійснювали методом лейколіколіза: при цьому визначали цитолітичну активність аутологічної сироватки крові по відношенню до власних лейкоцитів та її основні токсин-несучі фракції. Показники специфічного гуморального імунітету досліджували за вмістом імуноглобулінів класу А, М та G з використанням методу радіальної імунодифузії в гелі за Mancini et al. Розрахунок їх вмісту у периферичній крові проводився шляхом порівняння отриманого радіусу зі стандартною логарифмічною шкалою. При визначенні імуноглобуліну класу Е використовувався метод осадження риванолом. Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) у сироватці крові хворих визначали методом, заснованим на здатності поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 Да при низьких концентраціях (3,5%) преципітувати імунні комплекси. Подальше вимірювання оптичної щільності розчину проводили на спектрофотометрі СФ-26 при довжині хвилі 280 нм і виражали в умовних одиницях. Визначення кількісного вмісту С-реактивного білка проводили імуноферментним методом з використанням антитіл до С-РБ, які були виділені з антисироватки до С-РБ шляхом висолювання сульфатом амонію. Оцінку рівня ендогенної інтоксикації здійснювали методом лейколіколіза: при цьому визначали цитолітичну активність аутологічної сироватки крові по відношенню до власних лейкоцитів та її основні токсин-несучі фракції.

Усі хворі отримували терапію згідно з наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 року "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". Хворим основної групи (36 осіб) додатково призначали препарат Галавіт, що є похідною амінофталгідрозіда (5-аміно-1,2,3,4-тетрагідрофталазін-1,4-діона натрієва сіль) та відноситься до класу синтетичних низькомолекулярних імуноотропних лікарських засобів. Препарат Галавіт окрім імуномодельюючих властивостей, має протизапальну та антиоксидантну дію. Його основні властивості обумовлені здатністю впливати на функціональну і метаболічну активність макрофагів та зворотно (на 6-8 годин) інгібувати надлишковий синтез фактора некрозу пухлин- α , ІЛ-1, ІЛ-6 та інших прозапальних цитокінів, стимулювати бактерицидну активність нейтрофілів крові та посилювати фагоцитоз [2].

Статистична обробка отриманих результатів проводилася на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійних програм «Microsoft Excel» і «Statistica 6.0».

Отримані результати та їх обговорення

При проведенні додаткових методів дослідження було встановлено, що сукупний перебіг ХОЗЛ та хронічного панкреатиту призводить до формування синдрому ендотоксикозу, що проявлялося накопиченням токсинів середніх розмірів та збільшенням вмісту глобулінової та альбумінової фракцій сироватки крові (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст окремих показників ендогенної інтоксикації у хворих, що було обстежено

Показник, (%)	Контрольна група (n=20)	Хворі на ХОЗЛ та ХП (n=69)
Активність цільної аутологічної сироватки	20,2 ± 0,12	61,5 ± 2,6 *
Альбумінова фракція	19,5 ± 0,85	62,6 ± 2,4*
Глобулінова фракція	12,2 ± 0,37	68,9 ± 3,4 *
Фракція токсинів середніх розмірів (10-200 нм)	15,2 ± 0,39	48,7 ± 2,5 *

Примітка: в табл. 1-2 * - $p < 0,05$ при порівнянні з аналогічними показниками групи контролю.

Тобто, у таких хворих одним з механізмів формування синдрому ендотоксикозу є накопичення білкових фракцій сироватки крові, а саме альбумінової та глобулінової, що проявляється збільшенням даних значень по відношенню до норми в 3,2 і 5,7 рази відповідно. Такі зміни відбуваються внаслідок декомпенсації токсинзв'язуючої здатності альбуміну, результатом чого є накопичення продуктів тканинної деструкції у сироватці крові.

Одночасно у даних хворих спостерігали підвищення вмісту С-РБ (до $5,9 \pm 0,5$ мг/л проти $1,43 \pm 0,06$ мг/л норми) та ЦІК ($0,46 \pm 0,02$ ед. опт. щільності проти норми - $0,12 \pm 0,07$ ед. опт. щільності).

При оцінці стану гуморальної ланки імунітету було зареєстроване вірогідне підвищення вмісту усіх класів досліджуваних імуноглобулінів, що виникає внаслідок активації гуморальних реакцій при хронічних захворюваннях внутрішніх органів в період їх загострення (табл. 2). Таким чином, загострення запального процесу в бронхо-легевій системі при сукупному перебігу ХОЗЛ та хронічного панкреатиту призводить до формування синдрому ендотоксикозу та змінам в показниках імунного гомеостазу. Дана обставина була підставою до додаткового включення до схеми лікування препарату галавіт.

Показники специфічної гуморальної ланки імунітету у хворих, що було обстежено

Показники (г/л)	Контрольна група (n=20)	Хворі на ХОЗЛ та ХП (n=69)
IgA	3,18±0,12	4,2±0,3 *
IgM	1,2±0,11	2,3±0,2 *
IgG	12,3±0,1	17,8±0,4 *
IgE	1,2±0,1	2,4±0,2*

Для оцінки ефективності терапії всі хворі були розподілені на 2 групи: основну (36 осіб), яка окрім загальноновизнаної стандартної терапії загострення ХОЗЛ, додатково одержувала галавіт в дозі 100 мг в/м щодня протягом - 5 днів з наступним введенням препарату в аналогічній дозі через день, на курс 10 ін'єкцій. Хворим групи порівняння (33 особи) призначали тільки стандартну терапію.

Динамічне спостереження за даними пацієнтами дозволило визначити, що додаткове призначення імуномодулятора сприяло покращенню стану хворого в середньому на 3-4 дні раніше, ніж в групі порівняння, та призвело до позитивних змін в показниках, що вивчали (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка показників ендогенної інтоксикації у хворих, що було обстежено

Показник, %	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=33)	Контрольна група (n=20)
Активність цільної аутологічної сироватки	31,4±3,2*	43,5±3,7	20,2 ± 0,12
Альбумінова фракція	32,4±2,6*	48,8±2,5	19,5 ± 0,85
Глобулінова фракція	33,7±2,9*	51,8±4,2	12,2 ± 0,37
Фракція токсинів середніх розмірів (10-200 нм)	22,3±1,9*	38,4±2,3	15,2 ± 0,39

Примітка: в табл. 3-4 * - $p < 0,05$ при порівнянні з аналогічними показниками групи порівняння.

Зменшення вмісту С-РБ було зафіксовано в обох групах хворих, але в групі порівняння даний показник сягав лише 3,7±0,2 мг/л, проти основної групи - 2,1±0,2 мг/л. Зміни рівнів ЦІК також носили аналогічний характер: в основній групі даний показник змен-

шувався до 0,21±0,02 од. опт. щільності, в групі порівняння - лише до 0,38±0,01 од. опт. щільності.

Динаміка показників імуноглобулінів була менш виразною, однак позитивні зміни теж мали місце, на відміну від групи порівняння, в який дані значення в процесі лікування практично не змінювалися (табл. 4).

Таблиця 4

Динаміка показників специфічної гуморальної ланки імунітету у хворих, що було обстежено

Показники (г/л)	Основна група (n=36)	Група порівняння (n=33)	Контрольна група (n=20)
IgA	4,8±0,2*	4,1±0,2	3,18±0,12
IgM	1,5±0,2*	2,2±0,2	1,2±0,11
IgG	14,2±0,2*	16,4±0,3	12,3±0,1
IgE	1,6±0,1*	2,1±0,2	1,2±0,1

Таким чином, застосування галавіту в комплексній терапії хворих ХОЗЛ та ХП є патогенетично обґрунтованим, дозволяє отримати ранню клінічну та лабораторну ремісію. Тобто, позитивні зміни в показниках імунної системи запобігають латентному перебігу захворювань та втягуванню до патологічного процесу інших органів та систем.

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ, що перебігає на тлі хронічного панкреатиту, відбувається формування синдрому ендотоксикозу, наявність якого асоціюється з накопиченням токсин-несучих молекул в сироватці крові. Одночасно у даній категорії хворих спостерігаються значні девіації в показниках імунної системи, що забезпечує прогресування захворювання та розвиток ускладнень.

2. Призначення галавіту супроводжується більш ранньою позитивною клінічною симптоматикою в порівнянні з групою хворих, що отримували загальноновизнану терапію, та змінами в показниках імунної системи: зменшенням вмісту токсин-несучих фракцій сироватки крові, ЦІК, С-РБ та імуноглобулінів означених класів, що дозволяє отримати лабораторну ремісію захворювання.

3. Перспективним напрямком є подальше катamnестичне спостереження за ефективністю терапії у хворих з коморбідним перебігом ХОЗЛ і хронічного панкреатиту.

Література

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие / Г.Н. Дранник. - [4-е изд., доп.]. - К.: Полиграф плюс, 2010. - 552 с.

2. Латышева Т.В. Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора «Галавит» / Т.В. Латышева, О.А. Щербак // Российский аллергологический журнал. - 2004. - № 1. - С. 56-60.

3. Мейл Д. Иммунология / Д.Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б.Рот, А. Роит. - М.: Логосфера, 2007. - 556 с.

4. Христич Т.М. Патогенетичні механізми розвитку хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Т.М. Христич, Я.М. Телекі // *Новости медицины и фармации*. - 2008. - № 239. - С. 99-100.

5. Chatila W.M. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease / W.M. Chatila, B.M. Thomashow, O.A. Minai // *Proc. Am. Thorac. Soc.* - 2008. - Vol. 5. - P. 549-555.

6. Complex chronic comorbidities of COPD / L.M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghe [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2008. - Vol. 31. - P.204-212.

7. Fabbri L.M. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? / L.M. Fabbri, K.F. Rabe // *Lancet*. - 2007. - Vol. 370. - P.797-799.

Резюме

Железнякова Н.М. Корекція імунних порушень як одного з провідних патогенетичних ланок поєданого перебігу хронічного обструктивного захворювання легень і хронічного панкреатиту.

При первинному скринінгу 69 хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень та хронічним панкреатитом встановлені зміни в системі імунітету і показниках, що характеризують формування синдрому ендотоксикозу. Додаткове призначення галавіту в комплексній терапії даної категорії хворих приводило до позитивної динаміки досліджуваних показників, що забезпечувало повноцінну клінічну ремісію при загостренні ХОЗЛ.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, синдром ендотоксикозу, імунні показники, лікування.

Резюме

Железнякова Н.М. Коррекция иммунных нарушений как одного из ведущих патогенетических звеньев сочетанного течения хронического обструктивного заболевания легких и хронического панкреатита.

При первичном скрининге 69 больных с хроническим обструктивным заболеванием легких и хроническим панкреатитом установлены изменения в системе иммунитета и показателях, характеризующих формирование синдрома эндотоксикоза. Дополнительное назначение галавита в комплексной терапии данной категории больных приводило к положительной динамике исследуемых показателей, что обеспечивало полноценную клиническую ремиссию при обострении ХОЗЛ.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, хронический панкреатит, синдром эндотоксикоза, иммунные показатели, лечение.

Summary

Zhelezniakova N.M. Correction of immune disorders as a leading pathogenetic links of combined course chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis.

At primary screening 69 patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis were established changes in the immune system and the indicators of endotoxemia syndrome. Additional appointment of galavit in the complex treatment of these patients led to positive dynamics of indices and to formation of complete clinical remission during exacerbation of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, endotoxemia syndrome, immune parameters, treatment.

Рецензент: д. мед. н., провідн.н.с. В.А. Чернишов

УДК 617.723-002:616-07:616.711-002

БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕДНИМИ ЭНДОГЕННЫМИ УВЕИТАМИ АССОЦИИРОВАННЫМИ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ

А.И. Копаенко, Г.Д. Жабоедов, Н.В. Иванова

ГУ «Крымский государственный университет им. С.И. Георгиевского»
(Симферополь)

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца (Киев)

Введение

Передние эндогенные увеиты (ПЭУ) являются наиболее распространенной формой воспаления сосудистой оболочки глаза [11]. По данным исследователей, у 46–60 % больных ПЭУ определяется человеческий лейкоцитарный антиген В27 (human leukocyte antigen, HLA-B27) главного комплекса гистосовместимости. HLA-B27 положительные ПЭУ часто (в 50 % случаев) ассоциированы с серонегативными спондилоартритами (СПА) [7,9,14]. По международной классификации ревматических болезней, ПЭУ ассоциированный с HLA-B27 антигеном входит в группу СПА, включающую: анкилозирующий СПА (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера, реактивные и энтеропатические артриты, ювенильный хронический артрит, псориатический артрит и недифференцированные спондилоартропатии. Особенностью всей группы СПА является тесная ассоциация с лейкоцитарным антигеном HLA-B27, которая выявляется у 60–95% больных со СПА [14].

В патогенезе ПЭУ доказана роль биохимических и иммунологических нарушений [4,5,6]. Так, определено повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), С-реактивного белка (СРБ), угнетение Т-лимфоцитов, при гиперактивности В-лимфоцитов, дисбаланс общих иммуноглобулинов А, М и G (IgA, IgM, IgG) в сыворотке крови [4]. В результате многочисленных исследований отечественных и зарубежных ученых установлено повышение уровня ключевых провоспалительных цитокинов: интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (ФНО)- α во внутриглазной жидкости, сыворотке кро-