

УДК 616.127-005.8:577.17

**ІМУННИЙ СТАТУС ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНІМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ**

**С.А.Бичкова**, кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри військової терапії Української військово-медичної академії

**Резюме.** У статті наведено результати дослідження рівня про- та протизапальних цитокінів, циркулюючих імунних комплексів та С-реактивного протеїну у хворих на ХОЗЛ із супутнім метаболічним синдромом. Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ за наявності метаболічного синдрому навіть у фазу ремісії спостерігається високий рівень прозапальних цитокінів, особливо ІЛ-6 та ІЛ-8, а також С-реактивного протеїну і дисбаланс концентрації ЦІК. Призначення комплексної терапії сприяло нормалізації основних маркерів запалення.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, метаболічний синдром, імунітет, цитокіни, показники запалення.

**Вступ.** На сьогоднішній день хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) поряд з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом складає провідну групу хронічних захворювань, на долю яких припадає понад 30% серед всіх інших форм патології людини. ВООЗ відносить ХОЗЛ до захворювань, які мають значне соціальне обтяження внаслідок його широкого розповсюдження як серед розвинутих країн, так і тих, що розвиваються [18].

Важливо відмітити, що особливістю ХОЗЛ є невинно прогресуюча обструкція дихальних шляхів, яка пов'язана з патологічною їх відповіддю на пошкодуючі частинки або гази. Нажаль, всі накопичені на сучасному етапі знання не сприяють зниженню захворюваності на ХОЗЛ. Особлива актуальність проблеми пов'язана з погіршенням екологічної ситуації на планеті, великою поширеністю тютюнопаління, впливом професійних шкідливих факторів, пізньою діагностикою обструктивного синдрому.

За даними А.Г.Чучаліна, 2005 [18] та Р.М.Хайтова, 2006 [16] на перебіг та прогноз ХОЗЛ значною мірою чинять вплив стан імунної системи, окремих її факторів та рівень секреції гуморальних медіаторів запалення. Сучасні дані про функціонування імунної

системи респіраторного тракту фрагментарні [3, 8, 14, 17] і, безумовно, потребують уточнення. Велике значення надається імунним механізмам та цитокіновій регуляції в розвитку проліферативної стадії запалення в процесі ремодельовання бронхів при захворюваннях легень різної етіології. Активовані ефекторні клітини імунної системи виділяють понад 50 медіаторів запалення, які призводять до бронхіальної обструкції внаслідок набряку, гіперсекреції слизу, змін реологічних властивостей мокротини, морфологічної перебудови бронхіального дерева та подальшої колонізації бронхіального дерева патогенними мікроорганізмами [17].

Сучасна концепція ХОЗЛ, розроблена ВООЗ, свідчить про те, що дане захворювання можна попередити та достатньо успішно лікувати; а тяжкість перебігу та прогноз визначається екстрапульмональними проявами [15, 18, 19]. Важкість захворювання, лікувальні та профілактичні програми в значній мірі залежать від супутніх захворювань, до яких можна віднести серцево-судинну патологію, остеопороз та інші. Найбільш частими супутніми захворюваннями при ХОЗЛ є кахексія, гіпотрофія та атрофія скелетних м'язів, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, васкулопатії малого

кола кровообігу, інфекційні захворювання дихальних шляхів та онкологічні захворювання. Вкрай несприятливим є прогноз при поєднанні ХОЗЛ з групою серцево-судинних захворювань, поширеність яких за останні 25 років серед населення зросла втричі, а рівень смертності від них – на 45 %. [1]. Низький рівень життя супроводжується більш високою загальною серцево-судинною смертністю, не менш важливою причиною несприятливих тенденцій є зростання поширеності факторів ризику серед населення. Малорухомиї спосіб життя, паління та зловживання алкогольними напоями спричиняють виникнення артеріальної гіпертензії, надлишкової маси тіла та ожиріння, порушення ліпідно-вуглеводного обміну, що є складовими метаболічного синдрому (МС) [1, 7].

МС – це одна з найбільш актуальних проблем сучасної терапії, який являє собою поєднання абдомінального ожиріння, гіперглікемії, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії (АГ), порушення системи гемостазу і хронічного субклінічного запалення, основою патогенезу якого є феномен інсулінорезистентності [7, 9]. Він розглядається як стан, що характеризується імунним запаленням низьких градацій [6, 13]. Встановлено, що у хворих на МС спостерігається підвищений рівень окремих прозапальних цитокінів [4,6], які є індукторами синтезу білків гострої фази: С-реактивного протеїну, фібриногену, інгібітора активатора плазміногену. Внаслідок того, що експресія фактору некрозу пухлин- $\pm$  (ФНП- $\pm$ ) 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- $\pm$  розглядається як медіатор інсулінорезистентності при ожирінні [6, 12], знижує активність тирозинкінази інсулінового рецептора, а також пригнічує активність внутрішньоклітинних транспортерів глюкози у м'язевій і жирових тканинах [13]. Наявність у пацієнтів з МС дисліпідемії та атеросклерозу теж обумовлює специфічні зміни в імунній

системі, оскільки за останні роки накопичено велику кількість даних про участь імунних механізмів в патогенезі атеросклерозу та запропоновані так звані імунні теорії атерогенезу [4]. 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 вивільняє гідролітичні ензими, цитокіни, хемокіни та фактори росту. Запалення різко змінює подальший обмін ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у стінці судин – ФНП- $\pm$  та ІЛ-1 посилюють зв'язування ЛПНЩ з ендотелієм та гладкими м'язовими клітинами [2, 5]. Комплексна терапія хворих на МС включає призначення статинів, які мають плейотропний ефект і, окрім зниження рівню холестерину, чинять ще й протизапальну та антитромболітичну дію. Статини зменшують активацію клітин запалення за рахунок пригнічення MCP-1, зменшення експресії ІЛ-8, гальмування синтезу металопротеїнази, пригнічення функції НК-клітин [5].

В літературі існують поодинокі дані [5] про зміни імунної системи у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Мета роботи – вивчення інтенсивності імунного запалення у пацієнтів з ХОЗЛ та МС в динаміці комбінованого лікування із включенням статинів.

**Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 85 хворих, середній вік яких становив 51,3 $\pm$ 4,2 роки, з них 68 чоловіків та 17 жінок, які знаходилися на лікуванні у лікувальних закладах МО України. Контрольну групу склали 25 здорових осіб, співставлюваних за віком та статтю. Для виконання даного дослідження були відібрані пацієнти з II стадією ХОЗЛ у фазі ремісії. Діагноз ХОЗЛ встановлювали згідно до Наказу №128 МОЗ України [10]. Метаболічний синдром встановлювали за критеріями АТР III [7], діагноз вважали верифікованим за наявності

трьох або більше його компонентів: артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія, цукровий діабет II типу або порушення толерантності до глюкози. Сироватковий вміст цитокінів визначали імуноферментним методом на ІФА-аналізаторі за допомогою наборів для імуноферментного аналізу «Вектор Бест» (Росія) за методикою, розробленою фірмою. Рівень циркулюючих імунних комплексів визначали за методом преципітації в поліетиленгліколі (ПЕГ-6000) за V.Naskova [20]. Вміст С-реактивного протеїну (СРП) у сироватці крові визначали кількісним методом за допомогою імуноферментних тест-систем виробництва «Diagnostic Automation» (Канада). Обстеження проводили двічі: до призначення комплексної терапії та через 1 місяць на фоні прийому лікарських засобів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Враховуючи багатокомпонентність МС, його неоднорідність та те, що пацієнт з МС – це хворий високого ризику розвитку серцево-судинних подій, терапія таких хворих була комплексною і включала, як правило, декілька препаратів [11]. Хворим призначали інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (периндоприл в добовій дозі 5 мг), антагоніст кальцію лерканидипін в добовій дозі 10 мг,

статици (аторвастатин в добовій дозі 10 мг). У 19 пацієнтів за допомогою вищенаведених препаратів не вдалося досягти цільових рівнів артеріального тиску, їм додатково був призначений індапамід у добовій дозі 1,5 мг. З урахуванням наявності бронхіальної обструкції даній категорії пацієнтів протипоказана така група антигіпертензивних препаратів як І-блокатори. Всі препарати призначалися з урахуванням метаболічно нейтрального впливу на ліпідний профіль та рівень глюкози.

Для виключення впливу інфекційного агента на цитокіновий профіль сироватки крові у дослідження були включені пацієнти з ХОЗЛ II стадії у фазу ремісії, які отримували базову терапію пролонгованими антихолінергічними препаратами (тіотропію бромід 18 мкг інгаляційно 1 раз на добу) та І2-агоніст короткої дії (сальбутамол у дозі по 100 мкг в 1 вдиху інгаляційно на вимогу по 2 вдихи). Дана група пацієнтів не отримувала інгаляційних глюкокортикостероїдів, оскільки відповідно до Наказу №128 вони призначаються з III стадії ХОЗЛ.

В результаті проведених нами досліджень встановлено, що у хворих на ХОЗЛ з МС спостерігається виражений дисбаланс вмісту цитокінів у сироватці крові навіть у фазу ремісії захворювання (табл. 1).

Таблиця 1

**Вміст інтерлейкінів у сироватці крові хворих з ХОЗЛ та МС в динаміці комплексної терапії (M±m)**

Показники	До лікування (n=85)	Після лікування (n=85)	Контрольна група (n=25)
ФНП-α, пг/мл	108,9±5,2	63,4±5,3*	42,3±4,9
ІЛ-1β, пг/мл	74,2±9,4	42,1±3,8*	39,42±4,5
ІЛ-6, пг/мл	115,4±8,5	13,2±2,9*	10,31±2,3
ІЛ-8, пг/мл	67,5±6,5	35,8±3,5*	12,7±1,5
ІЛ-4, пг/мл	33,2±5,4	27,9±4,5	25,42±3,3

Примітки: \*-вірогідність різниці показника в динаміці (p<0,01); n- кількість хворих

До лікування у хворих на ХОЗЛ із супутнім МС спостерігалось підвищення рівня прозапальних цитокінів ФНП-±, ІЛ-1І, ІЛ-6, причому сироватковий рівень ФНП-±

перевищував значення у здорових осіб в 2,8 рази, ІЛ-1І – в 1,9 рази, а ІЛ-6 – 11,5 разів. Цей факт може бути пояснений тим, що у хворих впродовж десятиліть уже сформувався

атеросклеротичний процес у судинах, зникли гострі явища запалення, проте наявні подальші процеси атерогенезу та характерні імунні зміни, тому рівень ІЛ-1 $\beta$ , який є ключовим початковим цитокином запалення, вже не був високим, а ІЛ-6, який максимально виробляється на кінцевих етапах запальної реакції, максимально присутній в сироватці крові. Рівень протизапального ІЛ-4 не відрізнявся від даних контрольної групи, оскільки у даної категорії пацієнтів бронхообструктивний синдром має незворотній характер, відсутні алергічні компоненти, притаманні хворим на бронхіальну астму. Високий рівень ІЛ-8 у сироватці крові обумовлений на наш погляд в першу чергу наявністю хронічного запального процесу у бронхах. Його високий рівень (показник перевищує значення у здорових осіб в 5,6 рази) свідчить про те, що навіть на початкових стадіях ХОЗЛ за умови модифікації способу життя та призначення адекватних

препаратів, зберігаються запальні зміни в імунній системі.

Призначення комплексної терапії з включенням аторвастатину сприяло зменшенню рівня прозапальних цитокинів до значень у здорових осіб та обумовлене, на нашу думку, здатністю препарату до посилення продукції NO, зменшенню запальних явищ та міграції клітин. Слід зауважити, що всі хворі до включення у дослідження не отримували ліпідзнижуючої терапії, а 47 із 85 взагалі не приймали гіпотензивні препарати систематично за призначенням лікаря. Отримані нами результати підтверджуються даними літератури [5], де показано позитивний вплив іншого статину – симвастатину на продукцію ФНП- $\pm$ , ІЛ-6, ІЛ-8 мононуклеарами периферичної крові у хворих на стабільну стенокардію.

Додатково до вищенаведеного нами було проведено визначення ЦІК різної патогенності та рівня С-реактивного протеїну сироватки крові в динаміці лікування (табл.2).

Таблиця 2

**Вміст ЦІК різного розміру та С-реактивного протеїну у хворих на ХОЗЛ із супутнім МС (M $\pm$ m)**

Показники	До лікування (n=85)	Після лікування (n=85)	Контрольна група (n=25)
ЦІК великого розміру, у.о.	32,7 $\pm$ 2,17	49,3 $\pm$ 4,11*	51,7 $\pm$ 3,12
ЦІК середнього розміру, у.о.	42,6 $\pm$ 3,42	34,48 $\pm$ 3,16	34,54 $\pm$ 2,02
ЦІК малого розміру, у.о.	31,5 $\pm$ 3,62	12,75 $\pm$ 2,01*	10,94 $\pm$ 1,13
СРП, мг/мл	8,6 $\pm$ 0,92	3,6 $\pm$ 0,53*	3,5 $\pm$ 0,25

Примітки: \*-вірогідність різниці показника в динаміці (p<0,01); n- кількість хворих

Як видно з даних, наведених в таблиці 2, у пацієнтів з ХОЗЛ та супутнім МС на фоні гіперпродукції прозапальних цитокинів спостерігається високий рівень СРП (p<0,01) порівняно з показником у здорових осіб, що пояснюється плейотропними біологічними ефектами ФНП- $\pm$ . Подібні результати отримані

у дослідженнях О.М.Ломаковського та співавторів [5] у хворих зі стабільною стенокардією. В динаміці комплексної терапії рівень СРП знизився в 2,4 рази та не мав вірогідних відмінностей від показників контрольної групи. Нами виявлено збільшення концентрації ЦІК малого розміру (p<0,01), які

мають патогенні властивості, у хворих на МС до призначення комбінованого лікування та вірогідне зменшення вмісту фізіологічних ЦК великого розміру. При повторному обстеженні концентрація ЦК як малого, так і великого

розміру не відрізнялася від показників контрольної групи ( $p > 0,5$ ).

Основні показники ліпідного обміну у хворих з ХОЗЛ та МС в динаміці комбінованого лікування наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

### Вміст ліпідів в крові хворих з ХОЗЛ та МС в динаміці лікування (M+m)

Показники, ммоль/л	До лікування (n=85)	Після лікування (n=85)	Контрольна група (n=25)
ХС ЛПНЩ	3,7±0,28	2,6±0,12*	2,6±0,13
ХС ЛПВЩ	0,91±0,04	1,03±0,02*	1,04±0,03
ТГ	2,4 ± 0,11	2,16±0,12	2,12±0,13

Примітки: \* - вірогідність різниці показника в динаміці ( $p < 0,001$ ); n - кількість хворих

Як видно з даних, наведених в таблиці 3, в результаті комбінованого лікування із включенням аторвастатину суттєво ( $p < 0,001$ ) покращилися показники ліпідного обміну: при цьому вміст ХС ЛПНЩ знизився на 19,5%, ТГ – на 9,6%, вміст ХС ЛПВЩ збільшився на 13,3%. Встановлено високий позитивний корелятивний зв'язок між зниженням в динаміці лікування рівня ЛЛ-6 та ХС ЛПНЩ ( $r=0,82$ ), вмісту ЛЛ-8 та ХСЛПНЩ ( $r=0,93$ ), а також між зниженням концентрації патогенних ЦК малого розміру та зростанням вмісту ХС ЛПВЩ ( $r= - 0,89$ ).

Таким чином, нами встановлено, що у пацієнтів, хворих на ХОЗЛ із супутнім МС, спостерігаються зміни в імунній системі, які свідчать про її активацію та характеризуються імунозапальними та аутоімунними реакціями.

#### Література

1. Горбась І.М., Смирнова І.П. Популяційні аспекти серцево-судинних захворювань у дорослого населення України / І.М.Горбась, І.П.Смирнова //Новости медицины и фармации.-2007.-№12(216).-С.3.
2. Зайков С.В. Иммуные механизмы патогенеза атеросклероза/ С.В.Зайков, В.Н.Жебель, О.П.Сергиенко // Иммунология та алергологія.-1999.-№ 1-2.- С. 22-33.
3. Комлев А.Д. Цитокиновый профиль у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.Д.Комлев, А.Н.Калинина, К.А.Сысоев // Иммунология.-2002.-Т.4, №1.-С.87-92.

Комплексна терапія із застосуванням метаболічно нейтральних антигіпертензивних препаратів, сучасних бронхолітиків та статинів призводить до ефекту імунореабілітації та зменшення явищ запалення.

#### Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ із супутнім МС спостерігаються виражені зміни в імунній системі, які характеризуються гіперпродукцією прозапальних цитокінів, С-реактивного протеїну та аутоімунними порушеннями.
2. Призначення комплексу метаболічно нейтральних антигіпертензивних препаратів, антихолінергічних бронхолітиків тривалої дії та статинів призводить до нормалізації сироваткового вмісту інтерлейкінів, С-реактивного протеїну, відновлення співвідношення ЦК різного розміру.

4. Кравчун П.Г. Активність інтерлейкіну-6 у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від варіанту перебігу захворювання // Проблеми ендокринної патології.-2005.-№4.-С.23-29.
5. 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.
6. 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.

7. Мамедов М.Н. Значимость метаболического синдрома в клинической практике: диагностические основы и пути медикаментозной коррекции // Новости медицины и фармации.-2007.-№10.-С.16-17.

8. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия./ Под ред. Федосеева Г.Б.- СПб.: Нормед-Издат, 1998.-468с.

9. Митченко Е.И. Аккупро в лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом // Здоров'я України.-2006.-№21.-С.45-47.

10. Наказ №128 МОЗ України від 19.03.2007р. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія». Київ-2007. 146с.

11. Несукай Е.Г. Метаболический синдром и сахарный диабет – фокус на артериальную гипертензию // Здоров'я України.-2008.-№4.-С. 33-34.

12. 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.

13. 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.

14. Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Ш.У. Эффективность иммунокорректирующей терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких/ У.Р. Фархутдинов, Ш.У.Фархутдинов// Пульмонология.-2008.-№5.-С.66-70.

15. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Место хронического воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких, способы его коррекции/Ю.И.Фещенко, Л.А.Яшина // Здоров'я України, - 2008.-вип.3/1.- С.20-21.

16. Хаитов Р.М. Иммунология локального и системного воспаления // Аллергология и иммунология. – 2001. – № 5. – С. 6–7.

17. Чернушенко Е.Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии // Український пульмонологічний журнал.-2003.-№2.- С.94-96.

18. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: Медицина, 2000. 345 с.

19. Юдина Л.В. Воспаление при ХОБЛ: особенности развития и медикаментозная коррекция // Здоров'я України, - 2008.-вип. 5(186).- С. 15-16.

20. Haskova V., Kastik J., Riha L. et. al. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylenglycol precipitation // Z. Immunol.For.Sah.- 1977.-Bd.-154.-S.399-486.

*Науковий рецензент кандидат медичних наук, доцент Красюк О.А.*