

УДК: 616.24-007.272-036.12-092+616.37-002-036.12

СОСТОЯНИЕ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Н. М. Железнякова

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Изучено состояние про- и противовоспалительных звеньев иммунитета и уровни антител к ткани печени и легких у 67 пациентов с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), который в 46 случаях протекал в сочетании с хроническим панкреатитом (ХП). Установлено, что обострение ХОБ приводит к повышению уровня ИЛ-1и ФНО- α на фоне угнетения выработки ИЛ-4 и неадекватной реакции ИЛ-6. При сочетании ХОБ и ХП изменения в показателях цитокинов были достоверны, а повышение ИЛ-6 указывало на значительную активацию гуморального звена неспецифического иммунитета. Одновременно показано увеличение количества антител к тканям легких и печени, которое было больше выражено при сочетании заболеваний, что расценено как возможность прогрессирования заболеваний и развития осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический обструктивный бронхит, хронический панкреатит, патогенез, цитокины, антитела

СТАН ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Н. М. Железнякова

Харківський національний медичний університет, Україна

Вивчено стан про- та протизапальної ланки імунітету та вміст антитіл до тканини легень та печінки у 67 хворих на хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ), що у 46 випадках перебігав в поєднанні з хронічним панкреатитом (ХП). Встановлено, що загострення ХОБ призводить до підвищення вмісту ІЛ-1 та ФНП- α на тлі пригнічення виробки ІЛ-4 та неадекватної реакції ІЛ-6. При поєднанні ХОБ та ХП зміни в показниках цитокінів були вірогідні, а підвищення ІЛ-6 вказувало на значну активацію гуморальної ланки неспецифічного імунітету. Одночасно показано збільшення кількості антитіл до тканини легень й печінки, яке було більш виражено при поєднанні хвороб, що розцінено як можливість прогресування захворювань та розвиток ускладнень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний обструктивний бронхіт, хронічний панкреатит, патогенез, цитокіни, антитіла

STATE OF PRO- AND ANTIINFLAMMATORY IMMUNITY LINK IN PATIENTS WITH COMBINING COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE AND CHRONIC PANCREATITIS

N. M. Zhelezniakova

Kharkiv National Medical University, Ukraine

In 67 patients with chronic obstructive bronchitis (COB), which in 46 cases, proceeded in combination with chronic pancreatitis (CP), studied the state of pro-and anti-inflammatory immunity link and levels of antibodies to the liver and lungs tissue. It was shown that COB exacerbation leads to increased levels of IL-1 and TNF- α against the oppression of IL-4 production and inadequate response of IL-6. In case of combining course of COB and CP changes in cytokine state were reliable. Increasing of IL-6 level indicate a significant activation of nonspecific humoral immunity. At the same time shows an increase of antibodies to the lungs and liver tissues number, which was more pronounced in case of diseases combination, which is regarded as the possibility of disease progression and complications.

KEY WORDS: chronic obstructive bronchitis, chronic pancreatitis, pathogenesis, cytokines, antibodies

В последние годы все большее внимание исследователей принадлежит изучению патогенетических взаимодействий при коморбидной патологии, распространенность которой в общеврачебной практике настолько велика, что она стала одной из основных проблем клинической медицины. Это связано с тем, что сочетанная патология определяет тактику ведения таких больных как на диагностическом, так и лечебном этапах.

Многими исследователями отмечено, что сочетание различных заболеваний внутренних органов оказывает негативное влияние на их течение, что проявляется частыми обострениями, ранним развитием осложнений и, следовательно, необходимостью внесения коррекции в лечебные мероприятия [1–3].

Среди таких заболеваний приоритет принадлежит болезням сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем. Они, по данным статистики, с наибольшей частотой регистрируются как у пациентов догоспитального этапа, так и в условиях стационара [1, 4, 5]. В тоже время болезни сердечно-сосудистой и дыхательной систем дают наибольшее количество дней нетрудоспособности и определяют структуру смертности населения во всех экономически развитых странах [1, 3].

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), основной структурной единицей которого является хронический обструктивный бронхит (ХОБ), широко распространено и имеет тенденцию к прогрессированию заболеваемости [2, 3, 6]. Это обусловлено большим количеством населения, злоупотребляющего курением, наличием вредных производств, в ряде стран, климатическими условиями, а также генетическими особенностями [3, 7, 8]. Прогрессирующий характер заболевания, раннее развитие обструкции с характерной клинической симптоматикой определяет особенности диспансеризации и лечения таких больных.

Хронический панкреатит (ХП) также отнесен к прогрессирующим рецидивирующим заболеваниям, довольно часто определяющим прогноз для жизни больного [9–11]. Обе нозологические формы (ХОБ и ХП) имеют ряд общих этиологических факторов (связь с курением, воздействием токсических веществ, вирусов и т. д.), а также схожее течение — хроническое, рецидивирующее, рано приводящее к различного рода тяжелым осложнениям [4, 12, 13]. Наличие таких особенностей течения заболеваний, в первую очередь, связывают с изменениями в иммунной системе, а именно, форми-

рованием вторичного иммунодефицита и, повидимому, аутоиммунными процессами [14–17].

Целью нашей работы было определение состояния про- и противовоспалительного цитокинового звена иммунитета у больных с ХОБ и при его сочетании с ХП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 67 больных с ХОБ, среди которых преобладали мужчины — 53 (79,1 %). Средний возраст обследованных составил $49,7 \pm 8,5$ лет, а длительность заболевания колебалась от 4 до 23 лет. Согласно классификации заболевания, при которой определяется стадия и степень тяжести течения ХОЗЛ, I-я, легкая стадия болезни регистрировалась у 12 пациентов, II-я, умеренная — у 39 и III-я, тяжелая — у 16 больных. В момент обследования больные находились на стационарном лечении в связи с обострением процесса.

У 46 больных ХОБ сочетался с хроническим панкреатитом в стадии неполной ремиссии (основная группа). Длительность анамнеза по ХП колебалась в пределах 2–19 лет, частота обострений заболевания не превышала 2–3 раз в год. Нарушение экскреторной функции поджелудочной железы (ПЖ) исследовали путем определения фекальной эластазы-1. 29 больных с ХП имели I-ю ст. экскреторной недостаточности ПЖ и 17 — 2-ю. Нарушение инкреторной функции ПЖ было выявлено в 9 случаях (по результатам проведенного теста нарушения толерантности к глюкозе и определению содержания гликозилированного гемоглобина), что соответствовало проявлениям инсулинорезистентности. Больные с сахарным диабетом в исследование не включались.

Показатели нормы были получены при обследовании 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста, что позволило сопоставить полученные результаты.

Исследовались про- и противовоспалительные цитокины: ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, а также уровень антител к ткани легких и печени — с использованием сертифицированных в Украине тест-систем производства ТОВ «Протеиновый контур» (ProCon), СПб, Россия. Исследование проводили на иммуноферментном анализаторе PR 1200 Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакет лицензионных программ «Microsoft Excel», «Stadia.6.prof», «Statistica»). Оценивали среднее значение (M) и их ошибки (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При обращении в стационар больные предъявляли жалобы на повышение температуры до субфебрильных или малых фебрильных цифр, появление слизисто-гноющей мокроты в умеренном количестве (до 50–70 мл в сутки), усиление одышки. 7 больных (10,4 %) отмечали умеренные давящие боли в области сердца, не сопровождающиеся иррадиацией и не зависящие от физической нагрузки. Кардиалгия продолжалась 2–4 часа и имела волнообразный характер с периодами усиления и уменьшения, при этом прием коронаролитических препаратов не оказывал существенного влияния на ее течение. 5 больных (7,5 %) отмечали появление отеков на нижних конечностях, 17 (25,4 %) — нарушение сна. Практически во всех случаях имел место астено-невротический синдром в виде общей слабости

(38 больных — 56,7 %), снижения работоспособности (21 — 31,3 %), недомогания (34 — 50,7 %), вялости (19 — 28,4 %); периодические головные боли без подъема АД отмечало 17 пациентов (25,4 %).

Больные с хроническим панкреатитом отмечали периодический дискомфорт или умеренные боли в эпигастральной области и/или левом подреберье, периодическое вздутие живота, неустойчивый стул, появление которых, в большей степени, было следствием нарушения диеты.

Уровень провоспалительных цитокинов у больных ХОБ превышал показатели здоровых лиц, а величина противовоспалительного цитокина ИЛ-4 была сниженной. В то же время ИЛ-6, который оказывает в организме про- и противовоспалительное действие на этапе первичного контроля (при поступлении больного в стационар) практически не изменялся (табл. 1).

Таблица 1

Содержание отдельных цитокинов в сыворотке крови у больных с изолированным хроническим обструктивным бронхитом ($M \pm m$)

Показатели (ммоль/л)	Больные с ХОБ (n = 21)	Контроль (n = 20)
ФНО- α	37,9 \pm 2,4*	24,2 \pm 1,5
ИЛ-1 β	43,7 \pm 2,8*	26,0 \pm 1,6
ИЛ-4	27,8 \pm 1,4*	32,7 \pm 2,4
ИЛ-6	41,2 \pm 1,3	42,5 \pm 2,5

Примечание:

* — при $P < 0,05$ при сравнении с аналогичными показателями контроля.

Неадекватное повышение противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у данных больных обуславливает хронизацию воспалительного процесса, а отсутствие адекватного ингибирования ИЛ-6 указывает на незавершенность активного процесса.

При сочетанном течении ХОБ и хронического панкреатита уровень провоспалительных цитокинов достоверно превышал показатели нормы, при этом содержание ИЛ-6 в 2,1 раза было выше величин контроля и в 2,2 раза — больных с изолированным ХОБ (табл. 2).

Таблица 2

Содержание отдельных цитокинов в сыворотке крови у обследованных больных ($M \pm m$)

Показатели (ммоль/л)	Больные с ХОБ (n = 21)	Больные с ХОБ и ХП (n = 46)	Контроль (n = 20)
ФНО- α	37,9 \pm 2,4	91,3 \pm 3,6*	24,2 \pm 1,5
ИЛ-1 β	43,7 \pm 2,8	70,8 \pm 3,5*	26,0 \pm 1,6
ИЛ-4	27,8 \pm 1,4	82,4 \pm 3,7*	32,7 \pm 2,4
ИЛ-6	41,2 \pm 1,3	89,3 \pm 4,8*	42,5 \pm 2,5

Примечание:

* — при $P < 0,05$ при сравнении с контролем и аналогичными показателями группы больных с ХОБ.

В соответствии с полученными данными при сочетанном течении ХОБ и ХП значительно активизируется провоспалительное звено иммунитета, несмотря на стадию неполной ремиссии панкреатита. Можно предположить, что клиническая ремиссия заболевания при его сочетании с другой нозологической формой (ХОБ) не всегда отражает

истинное состояние патологического процесса.

В таком случае можно говорить, что два иммуннозависимых заболевания с хроническим рецидивирующим течением привнесут диссонанс в систему иммунитета, при этом последняя реагирует неадекватно [2, 5, 17]. Это и объясняет достоверное увеличе-

ние провоспалительных цитокинов при сочетании патологии даже в стадию ремиссии одного из заболеваний (ХП). Кроме того, такие изменения могут быть следствием аутоиммунных процессов, когда при образующихся антителах к отдельным тканям и органам идет «перераспределение» медиаторов воспаления и «накопление» их в поврежденных тканях [6, 17].

При этом необходимо отметить, что ни стадия заболевания, ни степень тяжести процесса при ХОБ, ни выраженность экскреторной или инкреторной недостаточности ПЖ не оказывали влияния на уровни изучаемых цитокинов.

В тоже время нами отмечено повышение уровня ИЛ-6, которое в обычных условиях сопровождается усиленным синтезом белков острой фазы (СРБ, церулоплазмина) и, таким образом, значительно активизирует систему комплемента с вторичным повреждением тканей, особенно при наличии хронической инфекции, что имеет место при обострении ХОБ [5, 6]. При этом развивается вторичное поражение гепатоцитов и формируется синдром эндотоксикоза.

Высказанное предположение было подтверждено при исследовании уровня антител к тканям легких и печени. Так, у больных с изолированным ХОБ отмечено увеличение количества антител к легочной ткани в 4,3 раза, а к гепатоцитам — в 2 раза. При сочетании ХОБ с ХП — в 3,4 и 3,2 раза соответственно, в сравнении с контролем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И. В. Состояние органов пищеварения при хроническом бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе легких / И. В. Маев, Л. П. Воробьев, Г. А. Бусарова // Пульмонология. — 2004. — № 3 (17). — С. 39—43.
2. Христин Т. Н. Клинико-патогенетические особенности сочетания хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких / Т. Н. Христин, Л. Д. Кушнир // Укр. тер. журн. — 2006. — № 1. — С. 62—63.
3. Шмелев Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / Е. И. Шмелев // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С. 5—9.
4. Fabbri L. M. Complex chronic comorbidities of COPD / L. M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghe [et al.] // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 31. — P. 204—212.
5. Sevenoaks M. J. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and comorbidity—a common inflammatory phenotype? / M. J. Sevenoaks, R. A. Stockley // Respir. Res. — 2006. — Vol. 7. — P. 70.
6. Fabbri L. M. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? / L. M. Fabbri, K. F. Rabe // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 797—9.
7. Блом Н. Е. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких / Н. Е. Блом, А. Р. Антонов, Р. Р. Асадулина [и др.] // Росс. мед. журн. — 2006. — Т. 14, № 22. — С. 34—39.
8. Калинина Е. П. Цитокиновый дисбаланс у больных хроническим обструктивным бронхитом / Е. П. Калинина, Е. В. Исаченко, Г. И. Цывкина // Клин. медицина. — 2003. — № 7. — С. 25—27.
9. Буклис Э. Р. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия / Э. Р. Буклис, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 6. — С. 79—86.
10. Мишушкин О. Н. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация / О. Н. Мишушкин // Фарматека. — 2007. — № 2. — С. 53—56.

ВЫВОДЫ

У больных хроническим обструктивным бронхитом активная фаза заболевания сопровождается активацией провоспалительного звена иммунитета на фоне отсутствия адекватного ингибирования провоспалительных цитокинов, что можно рассматривать как один из механизмов хронизации процесса. В тоже время наблюдается усиление выработки антител к ткани легких и печени, что указывает на возможность развития осложнений.

При сочетании ХОБ и хронического панкреатита изменения в провоспалительном цитокиновом статусе, несмотря на отсутствие обострения панкреатита, достоверно усиливаются, а противовоспалительные цитокины на этом этапе не «защищают» организм, а потенцируют воспаление путем усиления выработки белков острой фазы, что активизирует аутоиммунный механизм. Следовательно, можно утверждать, что сочетанное течение ХОБ и ХП оказывает взаимоотношающее действие на обе патологии, что проявляется прогрессированием заболевания за счет усиления аутоиммунных процессов.

Перспективным является изучение других звеньев иммунитета у данной категории больных для более полной оценки патологических сдвигов в иммунной системе при сочетании ХОБ и ХП, с последующей разработкой методов их коррекции и широкого использования полученных результатов в клинике.

11. Conwell D. L. Chronic pancreatitis / D. L. Conwell, P. A. Banks // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 24, № 5. — P. 586—590.
12. Chatila W. M. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease / W. M. Chatila, B. M. homashow, O. A. Minai // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2008. — Vol. 5. — P. 549—555.
13. Molero Richard X. Chronic pancreatitis / Molero Richard X. // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 31, Suppl. 4. — P. 76—82.
14. Макарова В. И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции / В. И. Макарова, А. И. Макаров // *Экология человека.* — 2008. — № 5. — С. 31—35.
15. Серебренникова С. Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // *Сибирск. мед. журн.* — 2008. — № 6. — С. 5—8.
16. Серебренникова С. Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 2) / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // *Сибирск. мед. журн.* — 2008. — № 8. — С. 5—8.
17. Wouters T. Systemic Inflammation in Asthma and COPD / T. Wouters, K. Reynaert, K. Dentener [et al.] // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — Vol 6. — 2009. — P. 638—647.

УДК: 616.12-008.313-073.7

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ АМИОДАРОНА И БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ QTc

В. Л. Кулик

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

У 64 пациентов (41 мужчина и 23 женщины) в возрасте (65 ± 12) лет с фибрилляцией предсердий (ФП) изучено влияние комбинации амиодарона и бета-адреноблокаторов (БАБ) на клинические проявления фибрилляции предсердий в зависимости от продолжительности QTc. По итогам терапии у пациентов с ФП в подгруппе нормального QTc отмечено более значительное, чем в подгруппе удлиненного QTc, уменьшение функционального класса сердечной недостаточности и стабильной стенокардии напряжения, степени артериальной гипертензии, снижение частоты желудочковых сокращений и уровня систолического и диастолического артериального давления, улучшение насосной функции сердца. Тенденция дальнейшего увеличения продолжительности исходно удлиненного интервала QTc при терапии комбинацией амиодарона и БАБ требует ее более строгого контроля у таких пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: амиодарон, бета-адреноблокаторы, продолжительность интервала QTc, фибрилляция предсердий, удлиненный интервал QTc

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ АМІОДАРОНУ ТА БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ НА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ФІБРИЛЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТРИВАЛОСТІ QTc

В. Л. Кулик

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

У 64 пацієнтів (41 чоловік і 23 жінки) у віці (65 ± 12) років з фібриляцією передсердь (ФП) вивчено вплив комбінації аміодарону та бета-адреноблокаторів (БАБ) на клінічні прояви фібриляції передсердь у залежності від тривалості QTc. За підсумками терапії у пацієнтів з ФП у підгрупі нормального QTc відзначено більш значне, ніж у підгрупі подовженого QTc, зменшення функціонального класу серцевої недостатності та стабільної стенокардії напруги, ступеня артеріальної гіпертензії, зниження частоти шлуночкових скорочень і рівня систолічного і діастолічного артеріального тиску, поліпшення насосної функції серця. Тенденція подальшого збільшення тривалості початково подовженого інтервалу QTc при терапії комбінацією аміодарону і БАБ вимагає її більш суворого контролю у таких пацієнтів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: аміодарон, бета-адреноблокатори, тривалість інтервалу QTc, фібриляція передсердь, подовжений інтервал QTc