

Копасенко Г.І., Жабоедов Г.Д., Іванова Н.В. Біохімічні і імунологічні показники у пацієнтів з передніми ендogenous увеїтами асоційованими зі спондилоартритами.

У дослідження було включено 142 хворих HLA-B27 позитивними передніми ендogenous увеїтами (ПЕУ), які були розділені на дві групи. І групу склали 69 хворих HLA-B27 позитивним ПЕУ асоційованим зі спондилоартритами (СПА), II групу – 73 хворих HLA-B27 позитивним ПЕУ без системних захворювань. Встановлено, що у пацієнтів з ПЕУ зі СПА спостерігається більш виражена зміна біохімічних і імунологічних показників, що обумовлює і більш важкий, часто рецидивуючий перебіг запального процесу в судинній оболонці ока у даної категорії хворих.

Ключові слова: передні ендogenous увеїти асоційовані зі спондилоартритами, біохімічні та імунологічні показники.

Summary

Korayenko A.I., Zhaboedov G.D., Ivanova N.V. Immunological and biochemical indexes in patients with anterior endogenous uveitis associated with spondyloarthritis.

The study included 142 patients with HLA-B27 positive anterior endogenous uveitis (EAU), which were divided into two groups. The 1st group included 69 patients with HLA-B27 positive EAU associated with seronegative spondyloarthritis (SPA), the 2nd group – 73 patients with HLA-B27 positive EAU without systemic diseases. It was established that patients with EAU associated with SPA have more severe changes in biochemical and immunological parameters, which lead to more serious, often recurrent inflammatory process in uveal tract.

Key words: anterior endogenous uveitis associated with spondyloarthritis, treatment, biochemical and immunological indexes.

Рецензент: д.мед.н., проф. А.М. Петруня

ДИНАМІКА ЦИТОКІНІВ ТА МАРКЕРУ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У СПОЛУЧЕННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ОСТЕОПОРОЗОМ

Я.В. Лазур

Ужгородський національний університет

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), яке займає 5-те місце серед основних причин смерті у світі та за прогнозами фахівців у найближчий час поступово зростає [5, 7, 8]. Незважаючи на патогенез запального процесу та формування бронхіальної обструкції, у теперішній час достатньо вивчений, останнім часом увага дослідників надається до системних проявів ХОЗЛ, до них відносяться дисплазії сполучної тканини та остеопороз.

Частота сполученого перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) та ХОЗЛ за даними різних авторів складає від 18,7 до 53,3% [1, 4]. У теперішній час немає єдиної точки зору на розвиток атеросклерозу як морфологічного підґрунтя ІХС у хворих на ХОЗЛ. Існує думка, що при хронічній легеневій патології гіпоксія стримує формування атеросклеротичних бляшок в артеріях. Враховуючи концепцію системного запального процесу при ХОЗЛ, можна вважати, що це захворювання сприяє розвитку атеросклерозу. Запальні та імунні реакції виступають результатом взаємодії різних систем організму [1]. Індукторами запальної відповіді, які обумовлюють зміну фенотипу гладеньких м'язів клітин медії з утворенням ними властивостей макрофагів та здатності до секреції протеаз і проліферації, вважають вільні радикали, реакційні форми кисню та ліпопротеїди низької щільності, які підпали під перекисне окислення [2, 6]. В результаті ушкодження ендотелію розвивається запальна інфільтрація субендотелію, головним чином за рахунок моноцитарно-макрофагального ряду, а також накопичуються окислені ліпопротеїди та прозапальні цитокіни, що сприяє синтезу кісткоутворюючих білків, які приводять до трансформації клітин сполученої тканини в остеобласти та накопичення фосфату кальцію із кальцифікацією клапанів судин та формування гемодинамічних порушень.

Мета роботи – проаналізувати рівень цитокінів та С-реактивного білку у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у сполученні з ІХС та остеопорозом.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 57 пацієнтів на ХОЗЛ у сполученні з ІХС та остеопорозом, у віці від 40 до 64 років (середній вік – 52,8±1,7 років), з яких було 38 (66,7%) чоловіків і 19 (33,3%) жінок. Для порівняння зміни цитокінів у крові було обстежено в 28 хворих на ХОЗЛ (18 чоловіків і 10 жінок).

Діагноз ХОЗЛ і його стадії встановлювали на підставі Наказу № 311 МОЗ України (1999). Ступінь ДН визначалася за результатами клінічних і додаткових методів дослідження і оцінювалася згідно класифікації А.Г. Дембо [5] - ДН І ст – у 40 (70,2%) пацієнтів та ДН ІІ ст. – 17 (29,8%) хворих. Діагноз ІХС встановлювали згідно критеріїв ВООЗ (1999) та рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2007). Усім хворим була проведена стратифікація ризику стабільної стенокардії за клінічною оцінкою та деталізацією історії хвороби, даних об'єктивного обстеження, включаючи електрокардіограми (ЕКГ) в стані спокою у 12 класичних відведеннях (для виявлення можливих гострих вогнищевих, ішемічних і рубцевих змін міокарда, порушень ритму і провідності), оцінкою погіршення функціонального стану.

Для уточнення ФК стабільної стенокардії при відсутності проти-показань хворим проводився велоергометричний тест (ВЕМ) під контролем ЕКГ. При визначенні ФК дотримувалися критеріїв Канадської асоціації серця. В усіх хворих встановлено стенокардію напружи П ФК. У 25 (20,3%) хворих виявлена серцева недостатність ФК П, у решти хворих СН не спостерігалася. Наявність остеопорозу у хворих на ХОЗЛ у сполученні з ІХС оцінювали методом двуфотонної рентгенівської абсорбціометрії (Dual-energy X-ray Absorbtometry, DXA) за допомогою денситометра LUNAR Prodigy (General Electrical) DF+16430.

Для визначення СРБ у сироватці та слині використовували метод латекс-аглютинації «СРБ-латекс-тест» за допомогою діагностичних наборів «Cormaу» (Польща). Визначення концентрації прозапальних цитокінів (TNFα, IL-1β, IL-2 та IL-6) та протизапального IL-10 у сироватці крові проводили імуноферментним методом із використанням реагентів виробництва „ProCon” (“Протеиновый контур”; СПб). Дослідження проводились за методиками виробника.

Математичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica [3].

Отримані результати та їх обговорення

В обстежених хворих із коморбідною патологією в період загострення ХОЗЛ відмічалася зростання рівня СРБ у сироватці крові і дорівнював 53,2±5,7 мг/л, що було в 8,58 рази вище норми (6,2±1,6 мг/л; $p<0,01$), при коливаннях показника від 29,6 до 88,0 мг/л. У пацієнтів на ХОЗЛ його вміст складав у середньому 37,7±4,6 мг/л, а коливання від 27,0 до 61,2 мг/л, тобто в 6,08 рази вище нормального значення ($p<0,01$). Отже, у хворих із сполученим перебігом захворювань серцево-судинної та бронхолегеневої системи вміст маркеру системного запалення був вірогідно вищим.

При дослідженні цитокінового профілю у крові обстежених із ХОЗЛ виявилася суттєве зростання концентрації прозапальних (TNFα, IL-1β, IL-2, IL-6) на фоні помірного підвищення протизапального (IL-4) цитокінів. Максимально високі рівні вивчених цитокінів відмічалися у хворих із коморбідною патологією - ХОЗЛ у сполученні з ІХС та остеопорозом (табл. 1).

Таблиця

Показники ЦПК у хворих на ХОЗЛ у сполученні з ІХС та остеопорозом (M±m)

Рівень цитокінів	Норма (n=11)	Хворі на ХОЗЛ (n=28)	Хворі із коморбідною патологією (n=57)	p
TNFα, пг/мл	9,4±1,3	29,8±2,2**	45,9±3,9**	<0,01
IL-1β, пг/мл	12,3±1,4	24,3±3,5**	34,1±4,8**	<0,05
IL-2, пг/мл	17,3±1,6	26,1±2,2*	28,1±2,7**	>0,05
IL-6, пг/мл	19,6±2,1	33,2±2,4**	41,9±3,8**	<0,05
IL-10, пг/мл	17,2±2,0	21,8±2,4*	29,8±2,9**	<0,05

Примітка: p - різниця між відповідними показниками в групах обстежених; достовірність різниці з нормою при p: * - <0,05, ** - $p<0,01$.

Рівень TNFα у периферичній крові хворих на ХОЗЛ був вище норми в 3,17 рази (при нормі 9,4±1,3 пг/мл; $p<0,01$), IL-1β – вдвічі (при нормі 12,3±1,4 пг/мл; $p<0,01$), IL-2 – в 1,51 рази (при нормі 17,3±1,6 пг/мл; $p<0,05$) та IL-6 – в 1,69 рази (при нормі 19,6±2,1; $p<0,01$).

Більш суттєве підвищення концентрації прозапальних цитокінів відносно норми було у хворих із сполученим перебігом ХОЗЛ, ІХС та остеопорозом: TNFα - в 4,88 рази ($p<0,01$), IL-1β - в 2,77 рази ($p<0,01$), IL-2 - в 1,62 рази ($p<0,01$) та IL-6 - в 2,13 рази ($p<0,01$). Порівняння

вивчених цитокінів у хворих між групами показало, що суттєвіше їх підвищення зареєстровано у хворих на коморбідну патологію. Необхідно відзначити, що в обох групах обстежених найбільшу участь у процесі запалення приймав TNF α оскільки його зростання було максимальним (в 4,88 та 3,17 рази стосовно норми) відповідно. Суттєве підвищення відмічено IL-1 β у сироватці крові в обстежених хворих (в 2,77 рази – при коморбідній патології та 2,0 рази – при ХОЗЛ), що посилює місцеву імунореактивність та сприяє внутрішньосудинній коагуляції [2]. Мінімальна кратність зростання спостерігалася стосовно IL-2 (в 1,51 та 1,62 рази) відповідно. Отримані результати доводять про посилення дисфункції ендотелію у хворих на ХОЗЛ, особливо при коморбідному перебігу з ІХС та остеопорозом.

В обстежених пацієнтів із сполученою патологією бронхолегеневої та серцево-судинної системи спостерігалася помірне підвищення концентрації протизапального цитокіну IL-10 у сироватці крові (29,8 $\pm$ 2,9 пг/мл; при нормі 17,2 $\pm$ 2,0 пг/мл; $p < 0,01$). Аналогічна динаміка відмічалася у хворих при окремому перебігу ХОЗЛ – рівень IL-10 у крові дорівнював 21,8 $\pm$ 2,4 пг/мл ($p < 0,05$). Відомо, що при стабільній стенокардії напруги має місце компенсація регуляторних механізмів, які підтримують рівновагу між про- та протизапальними цитокінів.

Отже, в період загострення в обох групах хворих відмічалися зсуви з боку показників цитокінів, які характеризувалися суттєвим підвищенням вмісту прозапальних ЦК (IL-1 β , IL-6, TNF α) при помірному зростанні концентрації протизапального (IL-4) ЦК. Взагалі, при загостренні ХОЗЛ відбувається не лише місцеве (бронхолегеневе), а й системне запалення, що підтверджується зростанням цитокінів у крові. Підвищення вмісту цитокінів, які продукуються Th1 (IL-2) так і цитокінів, які продукуються Th2 (IL-10), свідчить про активацію імунної системи [5, 8].

Враховуючи значення СРБ у прогресуванні атеросклеротичного процесу, було вивчено його вміст у крові у 24 хворих на коморбідну патологію та у 21 хворих на ХОЗЛ у періоді клініко-лабораторної ремісії хронічного захворювання бронхолегеневої системи. Рівень СРБ у сироватці крові пацієнтів із коморбідною патологією складав у середньому 8,8 $\pm$ 3,0 мг/л, що було вище норми в 1,42 рази ($p > 0,05$), однак не виходило за межі верхнього значення. В групі хворих на ХОЗЛ без проявів ураження серцево-судинної системи та остеопорозу вміст СРБ не виходив за межі норми (2,9 $\pm$ 0,8 мг/л;

$p > 0,05$). Отже, у пацієнтів на ХОЗЛ у сполученні з ІХС та остеопорозом рівень маркера системного запалення (СРБ) вірогідно вище ніж у пацієнтів на ХОЗЛ ($p < 0,05$).

Встановлено, що СРБ активує систему комплементу, посилюючи адгезію лейкоцитів судинним ендотелієм та продукцію цитокінів. Цитокіни можуть проникати у стінку судин і посилюють активність макрофагів, які захоплюють ліпіди і таким чином сприяють зростанню атеросклеротичних бляшок [5]. Цитокіни посилюють протеолітичну активність та викликають пошкодження атеросклеротичної бляшки та сприяють утворенню тромбу у просвіті судин.

При повторному дослідженні цитокінів у сироватці крові хворих на ХОЗЛ у сполученні з ІХС та остеопорозом було виявлено їх підвищення відносно норми. Так, рівень TNF α дорівнював 24,4 $\pm$ 1,2 пг/мл (в 2,60 рази; $p < 0,01$), IL-1 β – 16,4 $\pm$ 1,0 пг/мл (в 1,33 рази; $p < 0,05$), IL-6 – 29,4 $\pm$ 1,8 пг/мл (в 1,5 рази; $p < 0,05$). Вміст IL-2 у крові досягав верхньої межі норми (18,6 $\pm$ 1,4 пг/мл; $p > 0,05$). У пацієнтів на ХОЗЛ без ознак ІХС та остеопорозу рівень TNF α у крові були вірогідно вище норми TNF α та IL-6 (в 1,56 та 1,39 рази відповідно; $p < 0,05$), тоді як вміст IL-1 β мав тенденцію до зростання (13,7 $\pm$ 1,3 пг/мл при нормі 12,3 $\pm$ 1,4 пг/мл), а рівень IL-2 не виходив за межі референтної норми (18,2 $\pm$ 1,6 пг/мл). Концентрація протизапального цитокіну (IL-10) в обох групах обстежених помірно зростала як стосовно норми. В обстежених із коморбідною патологією його вміст дорівнював 30,2 $\pm$ 2,5 пг/мл (проти норми 17,2 $\pm$ 2,0 пг/мл; $p < 0,01$), тоді як у хворих при окремому перебігу ХОЗЛ – до 28,4 $\pm$ 2,6 пг/мл ($p < 0,05$). Відомо, що протизапальні цитокіни (IL-4 та IL-10) інгібують продукцію макрофагами супероксидних та нітроксидних радикалів, а також виконують проєктивну дію щодо регулювання активності атеросклеротичної бляшки. Тому, при більш вираженій динаміці протизапальних цитокінів відбувається придушення синтезу прозапальних цитокінів і затримується розвиток та прогресування ІХС [1].

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ у сполученні з ІХС та остеопорозом в період загострення хронічного запалення у системі дихання відбувається зростання С-реактивного білку у сироватці крові, а також зберігається його підвищення концентрація в період ремісії ХОЗЛ, що свідчить про формування системного запалення у хворих на коморбідну патологію.

2. У хворих на ХОЗЛ у сполученні з ІХС та остеопорозом відмічається суттєве зростання прозапальних цитокінів на фоні помірного підвищення протизапального цитокіну у сироватці крові.

3. В періоді клініко-лабораторної ремісії ХОЗЛ у пацієнтів із ІХС та остеопорозом зберігається дисбаланс між про- та протизапальними цитокінами – в бік підвищеного вмісту прозапальних, що свідчить про формування ендотеліальної дисфункції та прогресування атеросклеротичного процесу у судинах.

Література

1. Авдеев С.Н. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардиопульмонологические взаимоотношения / С.Н. Авдеев, Г.Е. Баймаканова // Сердце. – 2006. – № 6. – С. 305–309.
2. Артериальная гипертензия при хронических obstructивных заболеваниях легких / В.С. Задионченко, Т.В. Адашев, Е.В. Шилова, А.А. Свиридов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 4. – С. 34–37.
3. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
4. Нейко Є.М. Механізми виникнення дисфункції міокарда у хворих на хронічний obstructивний синдром / Є.М. Нейко, І.В. Кожевникова, Р.І. Яцишин // Архів клінічної медицини. – 2004. – № 2(6). – С. 29–32.
5. Синопальников А.И. Эпидемиология ХОБЛ: современное состояние актуальной проблемы / А.И. Синопальников, А.В. Воробьев // Пульмонология. – 2007. – № 6. – С. 78–86.
6. Ambrose J.A. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update / J.A. Ambrose, R.S. Barua // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – № 43. – P. 1731–1737.
7. Ambrosino N. The clinical management in extremely severe COPD / N. Ambrosino, A. Simonds // Respir. Med. – 2007. – Vol. 10. – P. 1613–1624.
8. Andreas S. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease / S. Andreas, S.D. Anker, P.D. Scanlon / Chest. – 2005. – Vol.128, № 5. – P. 3618–3624.

Резюме

Лазур Я.В. Динаміка цитокинів та маркеру системного запалення у хворих на хронічне obstructивне захворювання легень у сполученні з ішемічною хворобою серця та остеопорозом.

Нами було встановлено, що у хворих на хронічне obstructивне захворювання легень (ХОЗЛ) у сполученні з ішемічною хворобою серця (ІХС) та остеопорозом в період загострення та в періоді ремісії хронічного запалення у системі дихання відбувається зростання С-реактивного білку, суттєве зростання прозапальних цитокинів на фоні помірного підвищення протизапального цитокіну у сироватці крові. Дисбаланс між про- та протизапальними цитокінами – в бік підвищеного вмісту прозапальних свідчить про формування ендотеліальної дисфункції та прогресування атеросклеротичного процесу у судинах.

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Ключові слова: хронічне obstructивне захворювання легень, ішемічна хвороба серця, С-реактивний білок, цитокіни, остеопороз.

Резюме

Лазур Я.В. Динамика цитокинов и маркеров системного воспаления у больных хроническим obstructивным заболеванием легких в сочетании с ишемической болезнью сердца и остеопорозом.

Нами было установлено, что у больных хроническим obstructивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) и остеопорозом в период обострения и в период ремиссии хронического воспаления в системе дыхания происходит рост С-реактивного белка, существенный рост провоспалительных цитокинов на фоне умеренного повышения противовоспалительного цитокина в сыворотке крови. Дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами - в сторону повышенного содержания провоспалительных свидетельствует о формировании эндотелиальной дисфункции и прогрессирование атеросклеротического процесса в сосудах.

Ключевые слова: хроническое obstructивное заболевание легких, ишемическая болезнь сердца, С-реактивный белок, цитокины, остеопороз.

Summary

Lazur Ya.V. Dynamics of cytokines and markers of systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary artery disease and osteoporosis.

We found that patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with coronary heart disease (CHD) and osteoporosis in exacerbation and remission of chronic inflammation in the respiratory system is a growth of C-reactive protein, a significant increase in pro-inflammatory cytokines on the background moderate increase in anti-inflammatory cytokine in serum. The imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines - toward increased content of pro-inflammatory signals the formation of endothelial dysfunction and the progression of atherosclerosis in the vessels.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, C-reactive protein, cytokines, osteoporosis.

Рецензент: д.мед.н., проф. І.В. Лоскутова

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація