

ТЕРАПІЯ

УДК [616.12.-008.331.1+616.24-007.272]-092-078:57.083.3

*О.Л. Архіпкіна**Харківський національний медичний університет***ІМУНОЗАПАЛЬНА ЛАНКА ПАТОГЕНЕЗУ
ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ
І ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

Наведено дані дослідження цитокинового статусу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі гіпертонічної хвороби. Встановлено підвищення рівня фактора некрозу пухлин-альфа та інтерлейкіну-18, які спричинюють прозапальну дію, з одночасним пригніченням активності протизапального інтерлейкіну-10 у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Наявність супутньої гіпертонічної хвороби поглиблювала імунозапальні реакції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба, цитокіни.

За сучасними уявленнями хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) розглядають як хронічне дифузне персистуюче запалення бронхів, паренхіми та судин легень, інтенсивність якого наростає у міру прогресування захворювання [1]. Запальна природа захворювання, патологічна суть цього запалення та системна запальна відповідь призводять до постійного прогресування ХОЗЛ. Отже, важливе завдання теоретичної і практичної медицини – це стримування запального процесу для покращання прогнозу пацієнтів з ХОЗЛ.

Залишається невизначеним питання, яким саме чином запальна реакція підтримується. Особливе місце у процесі запалення посідають цитокіни, які є білковими гістогормонами, що регулюють процеси розвитку імунної і запальної реактивності. Їхня дія реалізується у вогнищі запалення і на території реагуючих лімфоїдних органів. Проте при значному запаленні деякі цитокіни здатні накопичуватися у крові для реалізації дистантних ефектів, що призводить до ініціації розвитку запальної

реактивності системного рівня. Багатьма дослідженнями достовірно встановлено підвищення сироваткового рівня багатьох прозапальних цитокінів у хворих на ХОЗЛ. Не викликає сумніву наявність системних ефектів цього захворювання, які, можливо, пов'язані з виходом медіаторів запалення, а саме цитокінів, з локального вогнища.

Відомо, що частота загострень ХОЗЛ впливає на прогноз захворювання, а тяжке загострення може бути причиною летальних наслідків. Проте супутня патологія сьогодні є головною причиною смертності хворих на ХОЗЛ. Саме серцево-судинна патологія є найрозповсюдженішим коморбідним захворюванням при ХОЗЛ, а смертність від кардіальної патології майже у 2 рази вища за таку у відповідних популяціях без ХОЗЛ [2, 3]. Гіпертонічна хвороба (ГХ) є одним з найчастіше виникаючих факторів ризику серцево-судинних ускладнень. Незважаючи на простоту діагностики підвищеного артеріального тиску, ГХ часто не діагностується тривалий час, іноді аж до розвитку і появи ускладнень.

Своєчасне виявлення хвороби і проведення профілактичних заходів і медикаментозної корекції дозволяють зменшити кардіоваскулярні ризики та попередити ускладнення. Роль системного імунозапалення в ініціації та прогресуванні ГХ активно вивчається [4–6].

Серед біологічних ефектів прозапальних цитокінів у хворих на ХОЗЛ важливого значення набуває пошкодження ендотелію. Ролі циркулюючих цитокінів в ініціації і прогресуванні ГХ приділяється увага багатьма вченими [7]. Проте як новий патогенетичний ланцюг ГХ це питання залишається відкритим та потребує ретельного вивчення.

Серед відомих на сьогодні цитокінів нашу увагу привертають фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) та деякі інтерлейкіни. Фактор некрозу пухлин-альфа є одним з найбільш ранніх цитокінів, який продукується при різних патологічних станах та чинить пошкоджуючу дію на судини. Інтерлейкін-10 (IL-10) належить до протизапальних цитокінів і здатний пригнічувати активовані моноцитами TNF- α . Інтерлейкін-18 (IL-18) має потужну прозапальну активність. Відомо, що цитокіни як регуляторні біологічні субстанції здатні змінювати свої ефекти на протилежні. В цьому аспекті вивчення різнонаправлених за дією цитокінів може відображати напрямок імунологічної реакції. У зв'язку з цим метою даного дослідження було вивчення співвідношення таких цитокінів, як TNF- α , IL-10 та IL-18, у хворих на ХОЗЛ і ГХ.

Матеріал і методи. У клініці НДІ ГП та ПЗ ХНМУ було обстежено 73 хворих на ХОЗЛ групи В, рівень бронхообструкції яких знаходився в межах 50–80 % ОФВ1. На момент обстеження всі хворі знаходилися у фазі ремісії. Середній вік пацієнтів дорівнював (54,63 \pm 2,16) року. Обстежені хворі розподілені на дві групи. До основної групи залучено 42 пацієнти з ХОЗЛ, які також страждали на ГХ II стадії, до групи співставлення – 31 хворий лише на ХОЗЛ. Група контролю сформована з 23 нормотензивних осіб з нормальними значеннями спірографії, співставних за віком і статтю.

Вміст TNF- α у сироватці крові визначали імунферментним методом за допомогою набору реагентів для кількісного визначення цитокінів у біологічних рідинах людини та культуральних середовищах відповідно до ін-

струкції фірми виробника «Вектор Бест» (Росія, Новосибірськ); рівень IL-10 – за допомогою набору Human IL-10 Platinun ELISA та рівень IL-18 – за допомогою набору Human IL-18 Coated ELISA Kit фірми «Bender Med-System GmbH» (Австрія, Відень).

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням комп'ютерного пакета Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Рівні запальних цитокінів збільшувались у хворих обох груп, проте найбільші зміни констатовані у обстежених основної групи. Так, вміст TNF- α збільшився майже вдвічі у обстежених хворих на ХОЗЛ. У хворих основної групи рівень TNF- α становив (78,83 \pm 4,07) пг/10⁶, а у хворих групи співставлення – (61,99 \pm 3,43) пг/мл проти (34,52 \pm 1,89) пг/мл у контролі ($p < 0,05$). Рівень іншого запального медіатора IL-18 також перевищував норму у декілька разів у всіх хворих на ХОЗЛ. Як і вміст TNF- α , рівень IL-18 у крові хворих групи співставлення був достовірно вищий за такий у контрольній групі – (378,00 \pm 36,51) пг/мл проти (149,47 \pm 21,99) пг/мл ($p < 0,05$), проте найвищий – у групі з поєднаною патологією – (492,0 \pm 36,7) пг/мл ($p < 0,05$). В той же час у обстежених хворих обох груп було зафіксовано зменшення рівня протизапального IL-10. У групі співставлення рівень IL-10 становив (27,63 \pm 2,07) пг/10⁶, що було нижчим, ніж у групі контролю, – (35,17 \pm 2,75) пг/10⁶, $p < 0,05$. Максимальне зниження вмісту IL-10 спостерігалось в основній групі, у хворих якої даний показник становив (21,97 \pm 2,06) пг/10⁶.

Аналіз рівнів цитокінів показав підвищення активності запальних цитокінів та зменшення – протизапального, що свідчить про потужну запальну реакцію. Максимальних змін цитокіновий профіль набував у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ. Активація запального паттерна відповіді у хворих на ХОЗЛ може бути пояснена наявністю вогнища хронічного запалення у дихальній системі. Загальновідомо, що значну роль у патогенезі ХОЗЛ відіграють імунопатологічні реакції та розвиток хронічного запалення у бронхолегеневій системі. З одного боку, у хворих на ХОЗЛ у кров'яному руслі з'являються у значній кількості проза-

пальні цитокіни, які можуть впливати на периферійний кровоток навіть у ділянках, віддалених від вогнища запалення, та пошкоджувати ендотелій. Тобто запалення при ХОЗЛ може ініціювати та/або підтримувати механізми розвитку підвищеного тиску. Морфологічний і функціональний взаємозв'язок органів дихання і кровообігу обумовлює залучення до патологічного процесу серцево-судинної системи при ХОЗЛ, а наявність циркулюючих гуморальних факторів, які справляють пошкоджуючу дію на ендотеліоцити, прискорює розвиток ускладнень серцево-судинної системи.

З другого боку, наявність супутньої ГХ прямим або опосередкованим шляхом чинить негативний вплив на роботу імунної системи, створює додаткове тло для підтримки хронічного запалення та поглиблює імунні зрушення, викликані ХОЗЛ. Все це погіршує перебіг основного захворювання, призводить до погіршення прогнозу для даної категорії хворих через неадекватну патологічну персистенцію запального процесу.

Сьогодні не існує єдиної точки зору на роль запалення при ГХ. Дискутується питання про первинність запалення при підвищенні артеріального тиску або наслідок патологічних процесів, що відбуваються у судинній стінці. В цьому аспекті вивчення імунопатогенетичних механізмів ГХ на тлі хронічного

запального захворювання, наприклад ХОЗЛ, посприяє розумінню ролі запалення у розвитку судинної патології.

Таким чином, встановлені у ході дослідження активація прозапальних цитокінів та пригнічення – протизапального погіршують перебіг як ХОЗЛ, так і ГХ. Особливо несприятливі умови створюються при поєднаному перебігу цих захворювань через потенціювання негативних ефектів. Даний факт зумовлює потребу у подальшому вивченні механізмів ініціації і стримування запального процесу при коморбідному перебігу ГХ на тлі ХОЗЛ та розробці медикаментозних методів їх корекції.

Висновки

1. Активація системи цитокінів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень характеризується підвищеною продукцією запальних цитокінів.

2. Наявність супутньої гіпертонічної хвороби у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень поглиблює імунозапальні реакції у обстежених хворих.

Перспектива подальших досліджень.

Перспективним є ретельне комплексне дослідження імунологічної реактивності у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень і гіпертонічної хвороби у порівнянні з ізольованим перебігом цих захворювань.

Список літератури

1. Тодоріко Л. Д. Патогенетична характеристика прогресування системного запалення при хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому і старечому віці / Л. Д. Тодоріко // Укр. терапевт. журнал. – 2010. – № 2. – С. 107–112.
2. Sin D. D. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease / D. D. Sin, S. F. Man // *Circulation*. – 2003 – V. 107. – P. 1514–1519.
3. Rubinsztajn R. Mortality and comorbidity in hospitalized chronic obstructive pulmonary disease patients / R. Rubinsztajn, R. Chazan // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2011. – V. 79 (5). – P. 343–346.
4. Волошина И. Н. Динамика цитокинового профиля у больных артериальной гипертензией на фоне применения карведилола / И. Н. Волошина // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 1 (53). – С. 31–35.
5. Inflammatory biomarkers participate in pathophysiology of hypertensive crisis / J. F. Vilela-Martin, D. Oliveira-Andrade, L. N. Cosenso-Martin [et al.] // *Hypertension*. – 2016. – V. 68, issue 1. – P. 306–310.
6. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension / F. Montecucco, A. Pende, A. Quercioli [et al.] // *J. Nephrol.* – 2011 – V. 24 (1). – P. 23–34.
7. The toll way to hypertension: role of the innate immune response / G. F. Bomfim, T. Szasz, M. H. C. Carvalho, R. C. Webb // *Endocrinol. Metab. Syndr.* – 2011. – V. 2. – P. 117.

О.Л. Архипкина

**ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ
ЛЕГКИХ**

Приведены данные исследования цитокинового статуса у больных хроническим обструктивным заболеванием легких на фоне гипертонической болезни. Установлено увеличение уровня фактора некроза опухолей-альфа и интерлейкина-18, которые оказывают провоспалительное действие, с одновременным снижением активности противовоспалительного интерлейкина-10. Наличие сопутствующей гипертонической болезни усугубляло иммуновоспалительные реакции у больных хроническим обструктивным заболеванием легких.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, гипертоническая болезнь, цитокины.

O.L. Arkhipkina

**IMMUNO-INFLAMMATORY LINK OF THE PATHOGENESIS OF THE COMBINED COURSE
OF HYPERTENSIVE DISEASE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

The data of studies of cytokine status in patients with COPD with hypertension disease have been presented. Increase in the level of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-18, which have a pro-inflammatory effect, and decrease in the activity of anti-inflammatory interleukin-10 have been determined in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The presence of hypertension disease aggravated the immune-inflammatory reactions in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, hypertensive disease, cytokines.

Поступила 25.11.16