

СТАН ВМІСТУ ДЕЯКИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ У ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Г. П. ПОБЕДЬОННА, О. Г. СОЛОНА, Н. В. РЕВУНОВА*,
З. Б. АНДРЕЄВА*, М. А. ШТЕНЬКО*

Луганський державний медичний університет
Луганська обласна клінічна лікарня*

Вступ. В екологічно несприятливих умовах промислового регіону Донбасу розвиток вторинного імунodefіциту, на який вказують провідні фахівці [3], створює підстави для розвитку поєднаної патології, існування якої обтяжує перебіг обох захворювань, утруднює їх діагностику, ускладнює лікування кожного з них. Серед хронічних бронхозапальних захворювань, що надають значні фінансові збитки для країни та регіону, є бронхіальна астма (БА) [12]. Тривалий перебіг БА потребує вживання топічних і системних глюкокортикостероїдних препаратів, теофілінів, при інфекційних загостреннях — антибіотиків, що можуть пошкоджувати слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Несприятливий вплив при середньотяжкому та тяжкому перебігу БА на її стан надає і хронічна гіпоксія, яка зменшує цитопротективні властивості слизової оболонки та може викликати розвиток захворювань шлунково-кишкового тракту, зокрема хронічного холециститу. В свою чергу, персорпція алергенів через пошкоджений бар'єр слизової травного каналу, що має місце при хронічному холециститі, полегшує їх контакт з алергенпрезентуючими клітинами з подальшим розвитком або посиленням виразності імунної реакції, що може призвести до розширення спектру алергії у хворих на БА, обтяження перебігу захворювання [2, 10].

Одним із механізмів патогенезу БА є дисбаланс Т-хелперної (Th) системи лімфоцитів із переважанням Th-2 типу. Активація імунокomпетентних клітин приводить до стимуляції синтезу ними значної кількості про та протизапальних цитокінів [14], що беруть участь у формуванні запального процесу при БА та його хронізації [16]. Продукція ІЛ-4 Th2-клітинами веде до міцної клональної проліферації і експансії активованих В-клітин. Під впливом ІЛ-4 такі клони можуть диференціюватися та визрівати у ІgЕ-синтезуючі клітини, що приводить до гіперпродукції ІgЕ [14, 17]. У хворих на БА в період загострення показники ІЛ-4 спостерігались підвищеними і найбільш вираженими у осіб із тяжким перебігом. Після проведеного лікування відзначалося зниження

рівня зазначеного цитокіна. Збережене підвищення ІЛ-4 на тлі лікування може бути маркером погано контролюваного перебігу БА або зниженої чутливості до антиастматичної терапії [8].

Важливе значення у розвитку запальної реакції при БА надається прозапальним цитокінам, зокрема інтерферону- γ (ІФН- γ) [1, 4]. Функціональна недостатність Th-1 клітинної системи при atopічних захворюваннях, до яких належить БА, обумовлює важкість перебігу atopічного запалення і зниження синтезу ІФН- γ . Вміст ІФН- γ в сироватці крові також може служити маркером виразності запальної реакції, що визначає тяжкість і тривалість періоду загострення БА [17]. Важливе значення ІФН- γ надається у розвитку і обтяженні перебігу хронічних захворювань органів травлення, зокрема хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ) [2, 13]. В останні роки доведено, що інтерферонам властивий антибактеріальний ефект, крім того, вони стимулюють індукцію NO-синтази і продукцію NO-потужного бактерицидного фактору, що стимулює руйнування бактеріальної клітини [17]. Проте, саме бактеріальний фактор є провідним у розвитку хронічного запалення жовчовивідних шляхів [15].

На ранніх стадіях загострення ХНХ відзначене зростання концентрації ІФН- γ . В той же час, у більш пізні терміни рівень ІФН- γ знижувався, а рівень ІЛ-4 підвищувався, що вказувало на виражену активність захворювання та його прогресування. Підвищення синтезу прозапальних цитокінів при БА може бути пояснено стимуляцією патогенними агентами, а також порушенням їх своєчасного виведення із організму ураженими жовчовивідними шляхами [13]. Проте, бракує даних щодо цитокінового забезпечення поєднання БА із ХНХ.

До речі, саме відомості щодо вмісту та особливостей динаміки ІФН- γ та ІЛ-4 у сироватці крові хворих на БА у поєднанні із ХНХ можуть допомогти пояснити патогенетичні ланки співіснування обох захворювань, підібрати раціональну терапію і слугувати критерієм оцінки ефективності лікування.

Мета роботи — проаналізувати дані щодо вмісту ІЛ-4 та ІФН- γ у сироватці крові хворих на бронхіальну астму у поєднанні з хронічним некалькульозним холециститом.

© Г. П. Победьонна, О. Г. Солонна, Н. В. Ревунова*, З. Б. Андреева*, М. А. Штенцько*

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалась у відповідності з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і є фрагментом теми НДР "Клініко-патогенетична характеристика захворювань внутрішніх органів, їх корекція" (№ держреєстрації 0104U002193).

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 127 хворих на БА віком від 20 до 64 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в алергологічному відділенні Луганської обласної клінічної лікарні протягом 2004–2007 рр., з них чоловіків було 47 (37,1% хворих) і жінок — 80 (62,9%). Діагноз БА та ступінь тяжкості хвороби встановлювалися згідно рекомендаціям наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. [9]. Міськими мешканцями були 77 (60,3%) особи, сільськими — 51 (39,7%). БА легкого перебігу (I-II ступеня тяжкості) було діагностовано у 38 (30,1%) осіб. Середньотяжкий персистуючий перебіг захворювання (III ступінь тяжкості) виявився у 89 (69,9%) хворих. Всім хворим проводилося загальноклінічне, біохімічне, спірометричне, ультразвукове обстеження. ХНХ діагностувався у відповідності з даними фізикального, лабораторного, інструментального дослідження за вітчизняними протоколами [6] під час перебування хворих у стаціонарі або при ознайомленні з їх попередньою медичною документацією. У хворих із легким перебігом БА не було виявлено ознак ХНХ, у них частіше спостерігалися прояви дискінезії жовчовивідних шляхів. Відповідно до наявності ХНХ хворі із середньотяжким перебігом БА були розподілені на 2 групи — першу, до складу якої увійшли 39 (44,0%) — хворих БА із середньотяжким перебігом без ознак ХНХ, та II групу, яку склали 50 (56,0%) осіб із БА середньотяжкого перебігу та супутнім ХНХ.

Вміст сироваткового ІЛ-4 та γ -ІФН визначалися методом імуноферментного аналізу із використанням тест-систем, вироблених ООО «Укрмедсервіс» (м. Донецьк, Україна). Контрольну групу склали 30 здорових осіб. Математична обробка результатів проводилась за допомогою програми Microsoft Office Excel (2003).

Отримані результати та їх обговорення. У пацієнтів із легким перебігом захворювання у період загострення рівень ІЛ-4 становив ($68,9 \pm 5,9$) пг/мл і знижувався після лікування базисними засобами до референтної норми ($47,3 \pm 5,1$) пг/мл. У хворих I групи показник ІЛ-4 до початку лікування перебільшував референтну норму у 1,7 рази ($P < 0,05$) і дорівнював ($87,1 \pm 11,9$) пг/мл. Значення ІЛ-4 у сироватці крові знаходились у діапазоні від 80,0 до 300,0 пг/мл. Після проведеного лікування за допомогою базисних засобів вміст ІЛ-4 у сироватці крові вірогідно ($P < 0,05$) знижувався і досягав референтної норми ($59,5 \pm 7,1$) пг/мл. Рівень ІЛ-4 у сироватці крові хворих II групи при надходженні в стаціонар перевищував такий у здорових осіб у 2,5 рази, був більшим за показник у пацієнтів I групи на 84%

і становив ($125,4 \pm 13,4$) пг/мл. Після курсу лікування його рівень у сироватці крові знизився ($P < 0,05$), але не досяг референтних значень ($61,3 \pm 3,9$) пг/мл.

У хворих із легким перебігом БА ІФН- γ до лікування був дещо вищим за референтну норму і складав ($18,1 \pm 4,2$) пг/мл. Після терапії базисними засобами його рівень незначно знизився до ($16,1 \pm 3,5$) пг/мл.

У пацієнтів I групи рівень ІФН- γ не відрізнявся від такого у здорових осіб і дорівнював ($18,8 \pm 2,3$) пг/мл ($P < 0,05$). Після проведеного лікування із використанням базисних засобів рівень ІФН- γ у цих хворих несуттєво знижувався і досягав нормальних значень. У пацієнтів II групи на початку лікування показники ІФН- γ складали ($26,1 \pm 5,2$) пг/мл і були дещо вищими, ніж у хворих I групи, проте, вірогідно вищими, ніж у здорових осіб. Після проведення лікування із застосуванням тільки базисних засобів рівень ІФН- γ суттєво не змінювався і дорівнював ($25,5 \pm 4,9$) пг/мл, залишаючись вищим за контрольні значення. У 2-х пацієнтів II групи та у 3-х осіб I групи рівень ІФН- γ перевищував 100 пг/мл, що очевидно, було пов'язано із перенесеною напередодні гострою респіраторною інфекцією як причиною загострення БА. У 1 пацієнта II групи до надходження у алергологічне відділення відзначалось загострення ХНХ.

Дослідження кореляційних зв'язків поміж рівнем ІФН- γ та ІЛ-4 у хворих на БА з легким перебігом виявило слабкий негативний кореляційний зв'язок між цими показниками ($r = -0,3$; $P < 0,05$), який зміцнювався після лікування ($r = -0,3$; $P < 0,05$). У хворих I групи цей зв'язок був міцним позитивним ($r = +0,8$; $P < 0,05$), який не виявлявся після лікування, що могло вказувати на суттєве зменшення Т-хелперного дисбалансу у хворих на БА у період клінічної ремісії захворювання. Динаміка кореляційних взаємовідносин цитокінів у хворих I групи характеризувала адекватну відповідь організму пацієнтів на хронічне запалення у дихальних шляхах та ефективну протизапальну дію базисних засобів за відсутності супутньої хронічної інфекційної патології органів травлення, якою є ХНХ.

У хворих II групи між показниками ІЛ-4 та ІФН- γ до початку лікування у сироватці крові існував міцний позитивний кореляційний зв'язок ($r = +0,7$; $P < 0,05$), що могло бути пояснено посиленням запальної реакції у бронхах за наявності супутнього ХНХ у стадії клінічної ремісії та негативним впливом ІЛ-4 на продукцію ІФН- γ . Після лікування базисними засобами цей зв'язок дещо слабшав ($r = +0,5$; $P < 0,05$), проте, продовжував існувати і вказував на недостатню ефективність лікування тільки базисними засобами.

Таким чином, у хворих на БА із зростанням тяжкості перебігу у період загострення відзначались високі показники ІЛ-4 у сироватці крові, що спостерігали і інші дослідники [7, 8, 11]. У пацієнтів із середньотяжкою БА, поєднаною із ХНХ, до початку лікування концентрація ІЛ-4 у сироватці крові була значно вищою, ніж у хворих без ознак ХНХ. Очевидно, наявність хронічного запалення у жовчовивідних шля-

хах та їх знижена здатність до виведення алергенів підсилювала імунну відповідь організму хворих за Th2-типом та внаслідок цього, сприяла підвищенню продукції ІЛ-4. У пацієнтів із легким перебігом БА у період загострення не відбувалось суттєвих змін вмісту ІФН-γ у сироватці крові. Показники ІФН-γ у досліджених хворих із середньотяжким перебігом БА у період загострення також не відрізнялись від референтної норми. Цей факт ми пов'язували зниженням функціональної активності Т-хелперів I типу на тлі алергічного запалення [5, 7]. Слід зауважити, що у хворих на БА у поєднанні із ХНХ вміст ІФН-γ у сироватці крові був вищим за такий у хворих на БА без ХНХ та значно нижчим за аналогічні при поєднанні ХНХ з іншими захворюваннями [13]. Цей факт ми пояснювали наявністю Т-хелперного дисбалансу у хворих на БА з переважанням Т-хелперів II типу та значною продукцією ними ІЛ-4, який є інгібітором ІФН-γ [5, 16]. Відсутність суттєвої динаміки ІФН-γ у хворих на БА у поєднанні з ХНХ після курсу лікування базисними засобами, очевидно, пов'язана із посиленням системної запальної відповіді організму хворих на тлі існування у них супутнього хронічного інфекційного запального захворювання жовчовивідних шляхів навіть у періоді поза загостренням та може свідчити про зберігання переважання Т-хелперного дисбалансу та нестабільність клінічної ремісії БА з одного боку, та про нестабільність клінічної ремісії ХНХ за відсутності адекватної відповіді на інфекційний агент при ХНХ з іншого

боку. Підтвердженням цьому можуть слугувати і кореляційні взаємовідносини між вказаними цитокінами, які, з одного боку демонстрували взаємодіюючу дію один одного на запалення у пацієнтів II групи до лікування та, з другого боку, після лікування — недостатність застосування тільки базисних засобів при лікуванні хворих із поєднаною патологією. Цей факт, на нашу думку, потребує включення до комплексної терапії БА препаратів, які сприятимуть поліпшенню показників вмісту цитокінів у сироватці крові і позитивно впливатимуть на клінічний перебіг обох захворювань.

Висновки

1. У сироватці крові хворих на БА легкого перебігу не спостерігалось порушень вмісту ІФН-γ.

2. У сироватці крові хворих на БА середньотяжкого перебігу без супутнього ХНХ не відзначалось підвищення показників ІФН-γ. При поєднанні БА і ХНХ показники ІФН-γ були вищими, ніж у пацієнтів із БА без супутнього ХНХ.

3. У хворих на БА без супутнього ХНХ базисні засоби відновлювали вміст цитокінів у сироватці крові після проведення лікування. У пацієнтів із БА у поєднанні з ХНХ використання тільки базисних засобів не відновлювало показники ІФН-γ після курсу стаціонарного лікування.

Подальші дослідження будуть присвячені вивченню вмісту інших цитокінів у сироватці крові хворих на БА у поєднанні із ХНХ та впливу тіотриазоліну на їх показники.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Артемьева, О. В.* Состояние иммунной и интерфероновой систем у больных бронхиальной астмой [Текст] / О. В. Артемьева [и др.] // *Клин. медицина.* — 2001. — № 4. — С. 21–23.
2. *Гембицкий, Е. В.* Заболевания пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой [Текст] / Е. В. Гембицкий [и др.] // *Клин. медицина.* — 2000. — № 3. — С. 54–57.
3. *Дранник, Г. Н.* Клиническая иммунология и аллергология [Текст] / Г. Н. Дранник. — М.: Медицинское информационное агентство, 2003. — 603 с.
4. *Ершов, Ф. И.* Медицинская значимость интерферонов и их индукторов [Текст] / Ф. И. Ершов // *Вестн. РАМН.* — 2004. — № 2. — С. 9–13.
5. *Зайцева, О. В.* Система интерферона и бронхиальная астма у детей [Текст] / О. В. Зайцева [и др.] // *Аллергология.* — 2000. — № 4. — С. 7–12.
6. *Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний холецистит* [Текст] // *Протокол № 271 від 13.06.2005 р.*
7. *Кузнецова, Л. В.* Содержание цитокинов в сыворотке крови больных бронхиальной астмой при различной степени тяжести [Текст] / Л. В. Кузнецова [и др.] // *Матер. I з'їзду алергологів України.* — К., 2002. — С. 85–86.
8. *Кулаев, В. И.* Состояние системы цитокинов у беременных женщин, страдающих бронхиальной астмой [Текст] / В. И. Кулаев, А. В. Жестков // *Иммунология.* — 2003. — № 5. — С. 286–288.
9. *Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.* «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія"» [Текст]. — Київ, 2007. — С. 42–49.
10. *Немцов, В. И.* Особенности бронхиальной астмы у больных с патологией гастродуоденальной зоны [Текст] / В. И. Немцов, Р. А. Александрова, М. Я. Магидов // *Аллергология.* — 2002. — № 4. — С. 18–21.
11. *Огородова, Л. М.* Некоторые аспекты резистентности к стандартной базисной терапии (результаты исследования в группе больных среднетяжелой бронхиальной астмой) [Текст] / Л. М. Огородова [и др.] // *Пульмонология.* — 2001. — № 2. — С. 69–74.
12. *Фещенко, Ю. И.* Бронхиальная астма — одна из главных проблем современной медицины [Текст] // *Укр. пульмонол. журн.* — 2000. — № 2 (додаток). — С. 19–24.
13. *Царегородцева, Т. М.* Интерлейкины при хронических заболеваниях органов пищеварения [Текст] / Т. М. Царегородцева [и др.] // *Терапевт. архив.* — 2003. — № 2. — С. 7–9.
14. *Чернушенко, Е. Ф.* Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии [Текст] / Е. Ф. Чернушенко // *Укр. пульмонол. журн.* — 2003. — № 2. — С. 94–96.

15. *Шерлок, Ш.* Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. [Текст] / Ш. Шерлок // Под ред. З. Г. Опросиной, Н. А. Мухина. — М.: Гэотар, Медицина, 2002. — 864 с.
16. *Кай, А. В.* The cells and mediators of allergic inflammation [Text] / A. V. Kay // Clin. Exp. Allergy Rev. — 2002. — Vol. 2, № 1. — P. 8.
17. *Kawakami, T., Galli S.J.* Regulation of mast-cell and basophil function and survival by IgE [Text] / T. Kawakami, S. J. Galli // Nat. Rev. Immunol. — 2002. — Vol. 2, N 10. — P. 773–786.
-

СОСТОЯНИЕ СОДЕРЖАНИЯ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Г. П. Победенная, О. Г. Солоная, Н. В. Ревунова, З. Б. Андреева, М. А. Штенко*

Резюме

В статье рассматриваются особенности изменений содержания интерлейкина-4 и гамма-интерферона в сыворотке крови больных бронхиальной астмой в сочетании с хроническим некалькулезным холециститом.

CONCENTRATION OF SOME CYTOKINES AT THE PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC NONCALCULOUS CHOLECISTITIS

G. P. Pobedyonnaja, O. G. Solonaja, N. V. Revunova, Z. B. Andreeva, M. A. Shtenko

Summary

The questions of interleukin-4 and γ -interferon's concentration in serum of patients with bronchial asthma and chronic noncalculous cholecystitis are considered in article.
