

М. М. Островський РОЛЬ СИСТЕМ СУРФАКТАНТУ ЛЕГЕНЬ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНІВ В ПРОЦЕСІ ФОРМУВАННЯ ЗАТЯЖНОГО ПЕРЕБІГУ ПНЕВМОНІЙ

Івано-Франківська державна медична академія

На сьогодні пневмонії залишаються важливою медико-соціальною проблемою, що пов'язують з високою захворюваністю та смертністю від даної патології і, звичайно, вагомими економічними затратами [11, 12]. За період останніх 10 років захворюваність пневмоніями коливалася від 3,9 до 4,7 випадків на тисячу населення. Таким чином у нашій державі щорічно пневмоніями хворіють 200–250 тисяч людей [11]. Смертність дорослого населення від пневмоній за останнє десятиліття коливалася від 6,9 до 12,7 випадків на 100 тисяч населення. Щорічно в Україні від пневмоній помирають 2–3 % пацієнтів [11]. За даними Ю. І. Фещенка [11] непрацездатність зумовлена пневмоніями становить 14,1 дні на 100 працюючих, а її середня тривалість складає 20,1 дня. За даними зарубіжних авторів пневмонії приводять до щорічної втрати більше 150 мільйонів робочих днів, а загальні затрати на їх лікування складають 10 мільярдів доларів США [15].

Ряд вчених відмічають значне збільшення росту (до 30–40 %) випадків затяжного перебігу пневмоній та пов'язують його із порушенням загальних і локальних адаптаційно-захисних механізмів людини та виникненням антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів [13]. У зв'язку з цим зрозумілою є цікавість до проблеми патогенетичних особливостей пневмоній із затяжним перебігом. Серед факторів, що зумовлюють пролонгацію пневмоній виділяють такі, як несвоєчасне або неповноцінне лікування, особливості етіології, локалізації, наявність супутніх бронхолегеневих захворювань, шкідливих звичок, виробничих шкідливостей, а також зміни в імунній системі людини [4, 7, 10]. У зв'язку з цим постає необхідність у вивченні причин, котрі призводять до пролонгування запального процесу у легеневій тканині. Значну роль у даній проблемі відіграє порушення у системі імунологічної резистентності та сурфактантній системі [2, 16].

Метою даного дослідження є оцінка ролі систем сурфактанту легень (ССЛ) та інтерлейкінів в процесах формування пролонгації пневмоній.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 142 хворих на пневмонію, з них у 75 осіб діагностовано затяжний перебіг даної нозології. Двобічний процес був у 52 пацієнтів, однібічний — у 90. Найбільш частою локалізацією процесу були 2, 6, 10-й сегменти. Контрольна група становила 28 практично здорових осіб (ПЗО).

Матеріалом дослідження був бронхоальвеолярний змив, який отримували при проведенні фібробронхоскопії (ФБС) за методикою Clements (1967 р.) у модифікації Ramires (1980 р.) на рівні бронхів другого та третього підряду, враховуючи локалізацію запального процесу. Для встановлення активності ССЛ використовували модифікований нами (раціоналізаторська пропозиція № 14/2351 ІФДМА) прилад типу торсійних ваг Вільгельмі-Люгмера (модель сталагмометра). Шифрування показників та математичне опрацювання їх велося згідно формули Лапласа за наявним програмним забезпеченням.

Рівень інтерлейкінів 1 β , 2, 4, TNF α визначали в супернатанті з лімфоцитів периферичної крові, отриманому після безкисневої інкубації та центрифугування, методом імуноферментного аналізу на аналізаторі "StatFax 303 Plus" за допомогою реагентів "ПроКон" (ТЗОВ "Протеїновий контур", Росія).

Всім пацієнтам паралельно проводилося визначення імуноглобулінів та лізоциму бронхіального секрету і сироватки крові, субпопуляцій імунокомпетентних клітин з використанням моноклонального аналізу. Пацієнтам призначали базове лікування: антибактеріальні, протизапальні препарати, муколітики, бронхолітики.

Результати та їх обговорення. Проведене дослідження показало, що у бронхоальвеолярному змиві хворих на затяжні пневмонії наявне статистично достовірне зниження ($5,04 \pm 0,27$) мкмоль/л рівня активності ССЛ порівняно із даними ПЗО — ($10,56 \pm 0,68$) мкмоль/л ($p < 0,05$). Також виявлено зменшення активності ССЛ при звичайному перебігу пневмоній ($7,12 \pm 0,34$) мкмоль/л. Слід зазначити, що нами встановлено більш виражений дефіцит активності ССЛ (на 17 %) при пролонгації запального процесу у легенях.

Проведені дослідження показали, що у здорових рівень інтерлейкіну-1 β складав ($35,80 \pm 5,44$) пг/10⁶ клітин, інтерлейкіну-2 — ($172,0 \pm 12,81$) пг/10⁶ клітин, інтерлейкіну-4 — ($14,32 \pm 0,56$) пг/10⁶ клітин, а TNF α — ($95,30 \pm 12,52$) пг/10⁶ клітин. У пацієнтів із пневмонією при поступленні показник інтерлейкіну-1 β і TNF α підвищений відповідно до ($52,15 \pm 3,20$) пг/10⁶ клітин та ($112,41 \pm 8,75$) пг/10⁶ клітин (табл.). Слід зауважити, що концентрація інтерлейкіну-2 та інтерлейкіну-4 понижена: відповідно — ($128,71 \pm 12,87$) пг/10⁶ клітин та ($8,73 \pm 0,21$) пг/10⁶ клітин ($p < 0,05$). Затяжна форма перебігу пневмоній характеризувалася більш значним підвищенням рівня інтерлейкіну-1 β до ($63,87 \pm 3,34$) пг/10⁶ клітин ($p < 0,05$) і TNF α до ($167,24 \pm 16,37$) пг/10⁶ клітин та більш сильною депресією інтерлейкіну-2 та інтерлейкіну-4 ніж при звичайному перебігу пневмоній (табл.).

Отже, як зазначалося вище, важливою проблемою сучасної пульмонології є нормалізація порушень та повноцінне відновлення бар'єрної функції легень, одними з ключових компонентів якої є системи сурфактанту легень та імунної резистентності, які на рівні респіраторного тракту кооперуються між собою через альвеолярні макрофаги. За даними літератури [1, 3, 17] до ССЛ відносяться: власне сурфактант легень (поверхнева плівка із утворення пористої структури орієнтованих фосфоліпідних і ліпопротеїдних комплексів, адсорбованих на межі розподілу фаз рідина-повітря); гіпофаза (підстилаючий гідрофільний шар); клітинний компонент ССЛ (пневмоцити 2-типу, альвеолярні макрофаги (АМ), проміжні пневмоцити, клітини Клара).

У патогенезі розвитку пролонгації пневмоній свою роль відіграють усі три компоненти ССЛ. Але за даними літератури [1, 6] при неспецифічному запаленні тригерну роль несуть зміни клітинного компоненту і, уже, як наслідок, кінцева ланка процесу, йде дисбаланс першого

Таблиця

Показники інтерлейкінів у хворих на пневмонію (M±m)

Показник пг/10 ⁶ клітин		ПЗО n=28	Гострий перебіг пневмоній n=67	Затяжна пневмонія n=75
IL-1β	До лікування	35,80±5,44	52,15±3,20	63,87±3,34
IL-2	До лікування	172,0±12,81	128,71±12,87	72,18±6,37
IL-4	До лікування	14,32±0,56	8,73±0,21	5,46±0,72
TNFα	До лікування	95,30±12,52	112,41±8,75	167,24±16,37

компоненту ССЛ, вивчаючи який ми можемо оцінити і всю сурфактантну систему.

Як досліджено [5, 16], в захисті легень від пошкоджень, а також в патогенезі багатьох захворювань органів дихання першорядне значення має легеневої відділ системи мононуклеарних фагоцитів (СМФ) — клітинний компонент ССЛ. Вони складаються з трьох різновидностей: перша, найбільш багатовисловна частина цих клітин, знаходиться на поверхні і в порожнині альвеол. Це так звані альвеолярні макрофаги. Проникаючи з альвеол в бронхи малого, середнього і великого калібру, вони перетворюються в другу різновидність — макрофаги повітряноносних шляхів. Частина цих клітин знаходиться не в просвіті бронхів, а під їх слизовою оболонкою. Третя різновидність — макрофаги інтерстиції легень.

Від стану клітинного компоненту, мобілізаційної здатності, функціональних резервів в значній мірі залежить резистентність легеневої тканини до інфекцій, екзогенних та ендогенних токсинів. Так, в у нормі альвеолярні макрофаги за 5 годин практично повністю очищають дихальні шляхи від стафілококів, які потрапили туди. Поряд з цим, легеневої макрофаги є ефекторами запалення, яке розвивається в легенях під дією імуногенних та неімуногенних подразників. У першому випадку макрофаги легень працюють в тісному поєднанні з лімфоцитами (як відомо, найбільшим продуцентом інтерлейкіну-1β є клітини ретикулоендотеліальної системи — циркулюючі моноцити та тканинні макрофаги), а в другому — можуть обходитися без їх допомоги. При нормальних умовах макрофагальний бар'єр легень надійний і поверхня альвеол залишається стерильною. Але при екстремальних випадках, коли легеневої макрофаги впадають в стан депресії під дією бактерій, вірусів, токсичних видів пилу, перевантаження процесами катаболізму відпрацьованого сурфактанту, виникає реальна загроза стійкого інфікування легень, що проявляється в тому чи іншому варіанті запального процесу [1, 9, 14].

Під дією специфічних антигенів відбувається диференціація Т-хелперів на дві субпопуляції: Th1 і Th2, які різняться за антигенами головного комплексу гістосумісності, а також за спектром виділюваних цитокінів [8].

Th1 клітини виділяють IL-2, TNFα, INF, які стимулюють процеси клітинного імунітету. Клітини Th2 виділяють IL-4, IL-5, IL-10, які гальмують реакції клітинного імунітету і сприяють індукції синтезу антитіл. При нормально протікаючому запаленні легень в крові з цитокінів переважають Th2-регуляторні. Цитокіни Th1 і Th2 класів знаходяться в антагоністичних відносинах. Існує думка, що Th2 цитокіни блокують реакції клітинного імунітету [8].

Проведені нами дослідження рівнів цитокінів Th1 типу — IL1β, IL2, TNFα та їх природних антагоністів, що синтезуються Th2 типу — IL-4, виявили, що при загрози та розвитку пролонгації пневмонії має місце переважання прозапальних цитокінів (макрофагально-моноцитарного походження) над регуляторними цитокінами.

В ідеалі, підвищення концентрації прозапальних цитокінів у пацієнтів на початку захворювання, на нашу думку, треба розглядати як реакцію клітин моноцитарно-макрофагальної ланки на антигенне подразнення. Патологіологічна дія їх направлена на індукцію гарячки, синтез білків гострої фази запалення, ініціальну активацію і проліферацію Т-хелперів, позитивний хемотаксис нейтрофілів та мононуклеарів у вогнище ураження, обмеження запального процесу шляхом підвищення поверхневої прокоагуляційної активності ендотеліальних клітин і зниження експресії тканинного активатора плазміногену, що створює умови для формування захисного фібринового бар'єру [8, 15]. Всі ці зміни до певної міри мають саногенетичний характер у початковій гострій фазі запального процесу, а відсутність підвищення рівнів прозапальних цитокінів, особливо IL-1β при важкому перебігу пневмонії, є навіть прогностично несприятливою ознакою.

Визначене нами зниження концентрації IL-2, яке наростає при затяжних пневмоніях, незважаючи на значний стимулюючий вплив зі сторони високих показників TNFα, потрібно розцінювати як прояв депресії Т-клітинної ланки імунітету, ступінь якої не є рівнозначною. Так, приміром, найменш виражене зниження IL-2-продукуючої здатності Th1 типу у пацієнтів із звичайним перебігом пневмонії, а найбільше — при її затяжному перебігу. Необхідно відмітити, що в ініціальній фазі захворювання при альтерації легеневої тканини (при підвищенні антигенного матеріалу з низькою імуногенністю) наявною є можливість діяльності клітин фагоцитарної ланки, але не для Т-лімфоцитів, активація яких в цьому періоді може привести до формування аутоагресивного імунопатологічного процесу. Адже відомо, що прозапальні цитокіни, зокрема IL-2, активують цитотоксичні властивості NK-клітин і можуть напряму альтерувати легеневу тканину. При цьому розвивається імунна відповідь на гетерогенезовані аутоантигени, яка у наслідку приводить до появи аутоантитіл, які, з однієї сторони, руйнують клітини власного організму, але, з іншого боку, є захисною реакцією направленою на збереження гомеостазу. Тому, на нашу думку, зниження концентрації інтерлейкіну-2 в цій ситуації є біологічно закономірною реакцією. А в результаті дії антигенів імунна відповідь буде зумовлена через систему регуляторних інтерлейкінів Th 2 (IL-4, IL-10), шляхом активації антитілопоезу.

Проте, визначене нами переважання прозапальних цитокінів від ініціальних до пізніх періодів запального процесу — як фактор формування затяжного перебігу пневмонії, набуває особливо значення в умовах перерієнтації АМ на утилізацію відпрацьованого функціонально неповноцінного сурфактанту, що призводить до перевантаження системи антигенпрезентуючих клітин.

Слід зазначити, що подальші високі рівні прозапальних цитокінів, які провокують дегрануляцію нейтрофілів (незавершений фагоцитоз) та зниження мікроциркуляції у запальному вогнищі (посилення гіпоксії), потребують призначення відповідної медикаментозної корекції в другій фазі захворювання — на 12–14 день, слідуючи постулату "Opoted quod natura facied et fiat — поступай згідно велінням природи".

Висновки.

1. Підвищення концентрації прозапальних цитокінів на початку розвитку пневмоній до певної міри носить са-ногенетичний характер, а відсутність їх збільшення (особливо інтерлейкіну-1 β) при важкій формі перебігу є навіть прогностично несприятливою ознакою.

2. При загрозі та розвитку пролонгації перебігу пневмоній має місце наростання переваги прозапальних цитокінів (макрофагально-моноцитарного походження) над регуляторними та виснаження активності сурфактантної системи легень.

3. Зниження концентрації інтерлейкіну-2, яке наростає при заїтяжних пневмоніях, незважаючи на значний стимулюючий вплив зі сторони високих титрів TNF α , потріб-но розцінювати як прояв депресії Т-ланки імунітету.

4. Виявлені зміни дають фундамент для пошуку но-вих схем терапії пневмоній, здатних відновити порушення бар'єрної функції легень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Березовський В. А., Горчаков В. Ю.* Сурфактант легень у нормі і патології. — Київ: Здоров'я, 1983. — 233 с.
2. *Быкова А. В., Иванов Н. М., Король О. И.* Характеристика иммунной системы при острой пневмонии // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 1982. — № 4. — С. 81–86.
3. *Гомоляко І. В.* Нові аспекти вивчення морфофункціональної недостатності епітелію бронхів // Терапевт. арх. — 1989. — № 2. — С. 84–88.
4. *Ермаков Е. В., Коломоєц Н. М., Лесков В. П.* Об этиологических и иммунологических паралелях у больных затяжными пневмониями // Тер. архив. — 1982. — № 4. — С. 12–17.
5. *Маянский Д. Н.* Хроническое воспаление. — Москва: Медицина, 1991. — 271 с.
6. *Романова Л. К.* // Вестник АМН СССР. — 1983. — № 11. — С. 44–53.
7. *Пилипчук В. Н., Ткашин В. С.* Затяжное течение острой пневмонии и их профилактика // Врач. дело. — 1991. — № 6. — С. 66–89.
8. *Погодин О. К.* Хламидийная инфекция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. — Петрозаводск, 1997. — 166 с.
9. *Сильвестров В. П., Караулов А. В., Ликов В. Ф.* Иммуномодулирующая терапия при пневмониях затяжного течения // Сов. медицина. — 1983. — № 7. — С. 14–18.
10. *Сильвестров В. П.* Клиника и лечение затяжных пневмоний. — Москва: Медицина, 1986. — 286 с.
11. *Фещенко Ю. І.* Сучасні підходи і нові перспективи в лікуванні інфекційних захворювань дихальних шляхів // Здоров'я України. — 2002. — № 1. — С. 8–9.
12. *Фещенко Ю. І.* Сучасні проблеми пульмонології. // Укр. пульмонол. журн. — 1997. — № 2. — С. 3–8.
13. *Фещенко Ю. І., Яшина Л. А.* Антибактеріальна терапія пневмоній // Матер. II з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. — Київ, 1998. — С. 160–164.
14. *Bowden D. H.* The alveolar macrophage // Environm. Health. Persp. — 1984. — Vol. 55. — P. 327–341.
15. *Marconi M., Plebani A., Avanzini M. A. et al.* // Clin. and Exp. Immunol. — 1998. — V. 112, № 3. — P. 528–532.
16. *Tilroney S.* The antibacterial function of the lung // Am. Rev. Resp. Dis. — 1997. — Vol. 142. — P. 723–727.
17. *Tomiooka Yoneda K.* Lung alveolar surfactant in the respiratory diseases // Europ. J. Resp. Dis. — 1992. — Vol. 63. — P. 45–48.

РОЛЬ СИСТЕМ СУРФАКТАНТУ ЛЕГЕНЬ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНІВ В ПРОЦЕСІ ФОРМУВАННЯ ЗАТЯЖНОГО ПЕРЕБІГУ ПНЕВМОНІЙ

М. М. Островський

Резюме.

Динаміку рівнів інтерлейкінів досліджували у 142 хворих на пневмонію, із них 75 — із затяжним перебігом. Двобічний процес був у 52 пацієнтів, односторонній — у 90. Більш частою локалізацією процесу були 2, 6, 10-й сегменти. Контрольну групу склали 28 практично здорових осіб. Дослідження проводили до початку стаціонарного лікування із використанням базових схем терапії. Матеріалом дослідження була сироватка крові і бронхоальвеолярна рідина. Для визначення активності сурфактанту легень використовували апарат типу торсійних ваг Вільгельмі-Люгмера. Рівень інтерлейкіну визначали методом імуноферментного аналізу.

Визначено, що у хворих при затяжному перебігу пневмонії збільшується дефіцит активності сурфактантної системи легень і інтерлейкінів 2 і 4 на тлі збільшених показників інтерлейкінів 1 β та TNF α .

THE ROLE OF LUNG SURFACTANT SYSTEM AND INTERLEUKINS IN FORMATION OF PROTRACTED PNEUMONIA COURSE

N. N. Ostrovskiy

Summary

The interleukins levels were evaluated in 142 pneumonia patients (75 patients had protracted course of the disease, 52 patients were with bilateral lesions, 90 — with unilateral). More often the lesions were localized in 2nd, 6th, 10th segments. 28 healthy people were in control group. The study was conducted on blood serum and broncho-alveolar lavage fluid before initiation of standard treatment. The Vilgelm-Lugmer torsion scales were used in evaluation of surfactant activity. A level of interleukins (IL) was studied using EIA. It was revealed that in patients with protracted course of the pneumonia, the content of lung surfactant, IL 2 and 4 had been decreased on a background of increased levels of IL 1 β and TNF α .