

Л. І. Конопкіна
РОЛЬ РОЗЧИННОЇ МОЛЕКУЛИ МІЖКЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ У ФОРМУВАННІ ТА
ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Дніпропетровська державна медична академія

Протягом останніх років з'ясування проблем розвитку хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) тісно пов'язане з уточненням ролі імунологічного дисбалансу на різних етапах патологічного процесу [4]. Відомо, що цей дисбаланс є одним із провідних факторів розвитку хронічного неспецифічного запального процесу як у легенях, так і у бронхах, а зрештою і прогресування захворювання за участі різних молекулярних факторів [5, 6, 9].

Однією із найважливіших властивостей клітин імунної системи є їх здатність до міграції, що дозволяє здійснювати функцію імунного нагляду. Ця функція реалізується за допомогою спеціальних молекул клітинної адгезії (адгезивних молекул), до яких відноситься і розчинна молекула міжклітинної адгезії (англ. — soluble intercellular adhesion molecule, sICAM). Вони забезпечують наступні процеси: для лейкоцитів — прикріплення до судинного ендотелію, трансміграцію через ендотелій, прикріплення до екстрацелюлярного матриксу (фібронектин, ламінін, колаген); для лімфоцитів — прикріплення один до одного, реалізацію хомінг-ефекту (міграцію в Т- та В-зони у периферичних лімфоїдних органах), прикріплення до антигенпрезентативних клітин; для тромбоцитів — прикріплення до лейкоцитів та до ендотеліальних клітин.

На сьогоднішній день роль адгезивних молекул у розвитку запалення уявляється наступним чином:

- етап атаки: під впливом цитокінів на поверхні ендотеліальних клітин і лейкоцитів з'являються молекули сімейства селектинів, завдяки дії яких лейкоцит уповільнює рух, наближається до ендотелію та починає "котитися" по його поверхні;
- етап адгезії: при наближенні (під впливом хемокинів) до місця запалення лейкоцити прилипають до ендотелію і розпластуються на ньому;
- етап трансміграції: лейкоцити за допомогою інтегринів проникають між клітинами ендотелію і потрапляють у тканини [1].

У клінічному дослідженні Dabrowska M. і співавторів [8] було показано, що рівень цитокіну-ефектору sICAM у сироватці крові хворих на рак легень може відображати загальну виразність хронічного запалення. У іншому клінічному дослідженні [7] продемонстровано, що у групі пацієнтів із синдромом обструктивного сонного апное у порівнянні з групою контролю підвищується сироватковий рівень ICAM-1 ($p < 0,0001$) незалежно від віку, статі, індексу маси тіла, статусу тютюнопаління та наявності кардіоваскулярних захворювань. Проте роль цього маркера у хворих на ХОЗЛ практично не вивчалася.

Метою проведеного нами дослідження було визначити деякі клініко-анамнестичні детермінанти sICAM як маркера системного запалення та визначити його роль у формуванні і прогресуванні ХОЗЛ.

Матеріали і методи дослідження. Нами було обстежено 102 хворих на ХОЗЛ із різними стадіями захворювання та у різні фази патологічного процесу. Середній

вік хворих склав ($60,7 \pm 2,1$) років; чоловіків було 66 (64,7 %), жінок — 36 (35,3 %). 8 хворих були обстежені у різні фази патологічного процесу — стабільну фазу та фазу інфекційного загострення.

Формулювання клінічного діагнозу проводили згідно з Наказом МОЗ України № 499 від 28.10.2003 року [2] та Наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року [3].

Для визначення деяких клініко-анамнестичних детермінантів sICAM при ХОЗЛ хворі були розподілені на підгрупи у залежності від стадії захворювання (I-IV ст.), фази патологічного процесу (стабільна фаза, фаза інфекційного загострення), статі, даних анамнезу (відношення до тютюнопаління).

Для верифікації клінічного діагнозу і визначення стадії захворювання проводили спірографічне дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) хворих із вимірюванням основних показників вентиляційної функції легень за допомогою комп'ютерного спірографа Master Screen Body/Diff ("Jaeger", Німеччина).

Рівень sICAM визначався кількісним методом у сироватці крові за допомогою ELISA-набору (Dialcote, Франція). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (середній вік — $56,48 \pm 4,76$ років), серед яких чоловіків було 12 (60,0 %), жінок — 8 (40,0 %).

Статистична обробка отриманих результатів виконана у програмі "Excel-2003" з використанням пакету "Statistica 6.0". Оцінка достовірності розбіжностей середніх величин проведена з використанням критерію Ст'юдента та непараметричного критерію Манна-Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення. Рівень sICAM у стабільну фазу захворювання при різних стадіях ХОЗЛ у порівнянні з показником у осіб контрольної групи наведений у таблиці 1.

Як видно з таблиці, рівень sICAM у хворих на ХОЗЛ у цілому був статистично достовірно вищим, ніж у практично здорових осіб ($p < 0,05$), що вказує на посилення хронічного системного запалення при цій патології. В той же час показник мав різні значення у залежності від стадії захворювання. Так, якщо при I та II стадіях ХОЗЛ рівень sICAM практично не відрізнявся від показника у контрольній групі, то при III стадії він був достовірно вищим як у порівнянні з показником у здорових осіб ($p = 0,030$ за критерієм Ст'юдента), так і у порівнянні з його рівнем у хворих з більш легким перебігом захворювання ($p < 0,05$). У хворих на ХОЗЛ IV стадії рівень sICAM мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$) у порівнянні з показником при III стадії захворювання.

Таким чином, динаміка sICAM може характеризувати поступове посилення хронічного системного запалення при прогресуванні ХОЗЛ (від I до III стадії) з наступним виснаженням та пригніченням імунологічної відповіді (при IV стадії захворювання). Найбільш імовірно, системні ефекти, як наслідки системного запалення, формуються поступово, починаючи з самих ранніх етапів захворювання з максимальною відповіддю на етапі III стадії, а при IV стадії (тобто на завершальному етапі захворювання) во-

Таблиця 1

Рівень sICAM у обстежених хворих на ХОЗЛ у залежності від стадії захворювання

Підгрупи обстежених	sICAM (нг/мл)
Хворі на ХОЗЛ (n = 80)	568,63 ± 42,26*
із них:	
ХОЗЛ I ст. (n = 9)	501,11 ± 72,88 ^
ХОЗЛ II ст. (n = 35)	510,86 ± 55,07 °
ХОЗЛ III ст. (n = 24)	693,75 ± 85,36* ^°
ХОЗЛ IV ст. (n = 12)	537,50 ± 68,85
Контрольна група (n = 20)	466,00 ± 54,12

Примітка: * — достовірна відмінність показника ($p < 0,05$) між групою хворих і контрольною групою; ^ — достовірна відмінність показника ($p < 0,05$) між групами 1 та 3; ° — достовірна відмінність показника ($p < 0,05$) між групами 2 та 3.

Таблиця 2

Рівень sICAM у обстежених хворих на ХОЗЛ у залежності від фази патологічного процесу

Підгрупи обстежених	sICAM (нг/мл)
Хворі на ХОЗЛ:	
стабільна фаза (n = 80)	568,63 ± 42,2^
фаза інфекційного загострення (n = 30)	584,67 ± 62,8^

Примітка: ^ — $p > 0,05$ між групою хворих у стабільну фазу захворювання та у фазу інфекційного загострення.

ни вже є сформованими. З погляду на вищезазначене, усі зусилля медичної допомоги хворим повинні бути направлені на подолання системного запалення ще на ранніх етапах системних проявів — при I та II стадіях ХОЗЛ.

Для вирішення задачі щодо можливого впливу фази патологічного процесу на рівень sICAM нами були обстежені 30 хворих на ХОЗЛ у фазу інфекційного загострення. Отримані дані наведені у таблиці 2.

Згідно з отриманими результатами фаза інфекційного загострення патологічного процесу не супроводжувалась підвищенням рівня sICAM у сироватці крові хворих на ХОЗЛ ($p > 0,05$). При цьому показник статистично достовірно не відрізнявся і у підгрупах щодо стадій захворювання ($p > 0,05$). Можна вважати, що sICAM не є "гострофазовим" показником патологічного процесу.

Щодо гендерних особливостей, нами визначено, що рівень sICAM у жінок, хворих на ХОЗЛ, в цілому був на 17,3 % вищим, ніж у чоловіків ($p < 0,05$). При цьому, якщо у чоловіків із I стадією ХОЗЛ він був на 82,1 % вищим, ніж у жінок з аналогічною стадією захворювання, то при III і IV стадіях він був удвічі вищим у жінок, ніж у чоловіків ($p < 0,05$). Таким чином, жіноча стать може бути фактором ризику формування більш значущих системних ефектів при ХОЗЛ.

Щодо впливу тютюнопаління, як фактору ризику формування ХОЗЛ, рівень sICAM статистично достовірно не відрізнявся у активних курців (як на теперішній час, так і у минулому) та у тих хворих, що ніколи не палили ($p > 0,05$ окремо для кожної з підгруп щодо стадії ХОЗЛ). Отримані дані потребують подальшого аналізу матеріалу щодо впливу тривалості фактору тютюнопаління, денного тютюнового навантаження, індексу "пачка/рік".

Висновки:

1. Підвищення рівня sICAM у сироватці крові хворих на ХОЗЛ (поступово від I до III стадій) відображає етапи прогресування патологічного процесу з погляду на хронічне системне запалення, яке є чинником формування системних ефектів при даній патології.

2. Зниження рівня sICAM у хворих на ХОЗЛ IV стадії може розглядатися маркером пригнічення імунологічної відповіді за умов припинення формування системних ефектів.

3. sICAM не є "гострофазовим" показником патологічного процесу при ХОЗЛ.

4. Жіноча стать може бути фактором ризику формування більш значущих системних ефектів при ХОЗЛ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. — Одесса, "АстроПринт", 1999. — 604 с.
2. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 р. "Про затвердження інструкції щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень". — Київ, 2003. — 100 с.
3. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія". — Київ, 2007. — 146 с.
4. Феценко Ю. И. Хронические обструктивные заболевания легких: проблемные вопросы // Здоров'я України. — 2005. — № 1–2. — С. 13–14.
5. Barnes P. J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease // Pharmacol. Rev. — 2004. — Vol. 56 (4). — P. 515–548.
6. Barnes P. J., Shapiro S. D., Pauwels R. A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 22 (4). — P. 672–688.
7. Circulating ICAM-1 and VCAM-1 levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome / Ursavas A., Karadag M., Rodiplu E. et al. // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 28 (Suppl. 50). — P. 414 (P2431).
8. Concentration of soluble intercellular adhesion molecule ICAM-1 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with non-small cell lung cancer / Dabrowska M., Grubek-Jaworska H., Domagala-Kulawik J. et al. // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 24 (Suppl. 48). — P. 82 (P619).
9. Mannino D. M., Ford E. S., Redd S. C. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination // Am. J. Med. — 2003. — Vol. 114 (9). — P. 758–762.

РОЛЬ РОЗЧИННОЇ МОЛЕКУЛИ МІЖКЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ У ФОРМУВАННІ ТА ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Л. І. Конопкіна

Резюме

Відомо, що одним із ключових факторів патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є хронічне системне запалення з підвищенням у сироватці крові хворих рівня циркулюючих маркерів, включаючи розчинну молекулу міжклітинної адгезії (sICAM). З метою визначення ролі sICAM у формуванні та прогресуванні ХОЗЛ нами були вивчені деякі її клініко-анамнестичні детермінанти: вплив стадії захворювання, фази патологічного процесу, статі хворих та статусу тютюнопаління. Встановлено, що sICAM може розглядатися як маркер прогресування патологічного процесу з позиції системного запалення при ХОЗЛ і не є "гострофазовим" показником запалення. Жіноча стать є фактором ризику формування більш значущих системних ефектів при даному захворюванні.

ROLE OF SOLUBLE INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE IN FORMATION AND PROGRESS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

L. I. Konopkina

Summary

It is known that chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with a systemic inflammation with marked elevation of serum inflammatory markers, including soluble intercellular adhesion molecule (sICAM). To study the role of sICAM in formation and progress of COPD we studied some clinical and history determinants: stage and phase of the disease, gender, status of tobacco smoking. It was established that sICAM could be a marker of progress of COPD, but not an acute inflammation marker. Besides, female gender is a risk-factor for more significant systemic effects in COPD.