

Н. П. Масік, В. П. Маленький РОЛЬ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ В РОЗВИТКУ ОСТЕОПЕНІЇ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Згідно сучасних даних хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) супроводжуються системним ураженням практично всіх органів, а не лише бронхолегеневої системи. Узагальнення і аналіз наукової інформації, отриманої вченими різних країн, дало змогу обґрунтувати сучасну концепцію, за якою поліморбідний характер ураження при ХОЗЛ є результатом системного запалення [1, 5, 6, 7, 12, 13, 14].

У розвитку різноманітних хронічних захворювань людини значну роль відіграє запалення. Його причиною при різній патології вважається пригнічення адаптаційних реакцій організму, тривала активація імунної системи. Важливе значення в патогенезі запалення при ХОЗЛ належить нейтрофілам, які не лише виконують протимікробний захист, але й можуть утворювати цитокіни запалення, і завдяки секреції протеаз пошкоджувати стінки бронхів, структуру легень, призводячи до їх ремоделювання.

На тлі прогресування ХОЗЛ спостерігається підвищення рівня маркерів запалення в периферичній крові внаслідок виходу прозапальних цитокінів і вільних радикалів у системну циркуляцію, що дає право підтвердити взаємозв'язок між місцевим і системним запаленням [1, 12].

Провідну роль у розвитку системного запалення відіграють клітини запалення — нейтрофілії гранулоцити, моноцити, лімфоцити, кількість яких підвищується паралельно із посиленням їх активності при загостренні ХОЗЛ [2]. Сприяє персистуванню запалення міграція до місця первинного пошкодження фагоцитарно активних клітин, які є основним джерелом медіаторів запалення. Основними цитокінами, які ініціюють гостру фазу запалення при ХОЗЛ, є ІЛ-1, -6, -8, -12, -18, ФНП-α. [20]. Вони синтезуються епітеліальними клітинами і активують каскад імунологічних реакцій, що сприяє виходу у периферійний кровотік гістаміну. Останній збільшує судинну проникливість, викликає бронхоспазм, стимулює секрецію слизу і сприяє хемотаксису гранулоцитів [7]. При ХОЗЛ надмірна секреція ФНП-α є фактором активації макрофагів і нейтрофілів, індукуює синтез каскаду інтерлейкінів, в якому найбільш важливим для формування запалення при ХОЗЛ є ІЛ-1.

Доведено, що нейтрофільне запалення може ініціювати опосередковану остеокластами резорбцію кісткової тканини завдяки посиленню активності зрілих і диференціюванню попередників остеобластів [9, 10]. Оскільки ремоделювання кісткової тканини має ознаки запального процесу, можна припустити, що цитокіни в процесі їх активації можуть регулювати функціональну активність остеобластів і остеокластів, проявляти резорбтивні і антиостеопоротичні властивості [10].

Разом з тим, посилення синдрому ендогенної інтоксикації може сприяти розвитку і прогресуванню демінералізації кісток, причому ступінь остеодифіциту знаходиться у прямій залежності від інтенсивності цього синдрому.

Мета дослідження — визначення ролі системного запалення та ендогенної інтоксикації в механізмах роз-

витку остеопенії при ХОЗЛ.

Матеріали і методи.

Для досягнення поставленої мети було проведено комплексне загально-клінічне обстеження 90 пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні МКЛ ШМД Вінниці в 2009 році. Серед обстежених чоловіків було 53 (58,88%), жінок — 37 (41,12%) віком від 36 до 70 років. Середній вік становив $(58,22 \pm 0,19)$ років.

Верифікація діагнозу ХОЗЛ базувалась на детальному анамнезі, результатах клініко-інструментального обстеження та рентгенологічного дослідження органів грудної клітки. Стадія ХОЗЛ визначалась згідно наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 року «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «пульмонологія».

Проводилось визначення функції зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою спірометра Spiromed 250 з аналізом показників ОФВ1, ФЖЕЛ, ПОШ 75%-25%, які найбільш інформативно характеризують бронхіальну прохідність. Отримані фактичні показники порівнювались із належними.

Виразність ендогенної інтоксикації визначали за вмістом кислото-розчинних метаболітів — молекул середньої маси (МСМ) за методикою Габриелян Н. І., (1984), виміри проводили на спектрофотометрі при довжині хвилі 282 нм. Лейкоцитарний індекс інтоксикації розраховували за формулою Кальф Калиф Л. Л. (1941), гематологічний показник інтоксикації обчислювали за методикою Васильєва В. С., Комар В. І. (1983).

Рівень ІЛ-1β, ФНП-α визначали імуноферментним методом із використанням комерційного набору реактивів ЗАТ «Вектор — Бест» (Росія) у відповідності до інструкції фірми-виробника. Кількість цитокінів (в пг/мл) розраховували побудовою калібровочної кривої за допомогою спеціальної комп'ютерної програми.

Структурно-функціональний стан кісткової тканини досліджували за допомогою ультразвукового денситометра «Achilles+», що вимірює час проходження ультразвукової хвилі через п'яткову кістку. Оцінювали швидкість поширення ультразвуку (ШПУ, м/с), T-score — відхилення від референтного значення пікової кісткової маси здорових людей молодого віку та Z-score — відхилення мінеральної щільності кістки від середнього значення цього показника в контрольній групі відповідного віку, подається в SD — величина стандартного відхилення. Відповідно рекомендаціям ВООЗ діагностика остеопенії проводилась з урахуванням T-score: норма — T-score від 0 до -1 SD, остеопенія I ступеня — відхилення T-score від -1 до -1,5 SD, остеопенія II ступеня — від -1,5 до -2,0 SD, остеопенія III ступеня — від -2,0 до -2,5 SD.

Отримані результати опрацьовували статистично, використовуючи пакет програм Statistica 5,0.

Результатів дослідження.

Як свідчать результати спірографічних досліджень у всіх обстежених була виявлена незворотна бронхіальна обструкція. Після інгаляції 200 мкг вентоліну зворотність

ОФВ1 була менше 15 %. На основі змін функції зовнішнього дихання, зокрема показників бронхіальної прохідності по бронхам різного калібру, хворі були розподілені на 3 групи. Так, у пацієнтів I групи ФЖЄЛ складала ($80,66 \pm 0,44$) %, ОФВ₁ — ($79,80 \pm 0,52$) %, ПОШ 25 % — ($81,59 \pm 0,75$) %, ПОШ 50 % — ($69,57 \pm 0,83$) %, ПОШ 75 % — ($68,13 \pm 0,88$) %, що дало підстави встановити I ступінь тяжкості ХОЗЛ.

У хворих II групи ФЖЄЛ становила ($57,66 \pm 0,35$) %, ОФВ₁ — ($48,36 \pm 0,36$) %, ПОШ 25 % — ($48,86 \pm 0,48$) %, ПОШ 50 % — ($40,06 \pm 0,44$) %, ПОШ 75 % — ($32,61 \pm 0,35$) %, що відповідало II ступеню тяжкості ХОЗЛ.

У хворих III групи ФЖЄЛ складала ($44,79 \pm 0,32$) %, ОФВ₁ — ($38,20 \pm 0,34$) %, ПОШ 25 % — ($37,59 \pm 0,47$) %, ПОШ 50 % — ($31,28 \pm 0,47$) %, ПОШ 75 % — ($26,76 \pm 0,52$) %, що свідчило про III ступінь тяжкості ХОЗЛ.

Враховуючи отримані дані, у 17 осіб діагностовано I стадію тяжкості ХОЗЛ, II стадію тяжкості ХОЗЛ — у 29 пацієнтів та III стадію тяжкості ХОЗЛ — у 44 хворих.

Встановлено, що у обстежених нами пацієнтів мало місце підвищення ступеня ендogenousної інтоксикації, маркером якої є молекули середньої маси (МСМ), вміст котрих збільшувався в 1,5 рази, причому рівень накопичення МСМ знаходився в прямій залежності від тяжкості захворювання. Так, у хворих з I стадією ХОЗЛ рівень МСМ складав ($0,289 \pm 0,032$) од.опт.щ., тоді як із II стадією ХОЗЛ — ($0,307 \pm 0,008$) од.опт.щ., а при III стадії ХОЗЛ — ($0,316 \pm 0,023$) од.опт.щ.

Активність запального процесу і тяжкість ХОЗЛ проявлялись підвищенням лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) з 0,82 при I стадії до 2,35 — при III стадії ХОЗЛ та гематологічного показника інтоксикації (ГПІ) з 0,818 до 3,739 відповідно. Рівень цих показників у хворих III стадії ХОЗЛ був достовірно вищим, ніж у пацієнтів I та II стадії (таблиця 1).

Отримані результати досліджень узгоджуються з результатами інших авторів, зокрема Schoonover L. L. (2001), який вважають, що загострення ХОЗЛ супроводжується синдромом ендотоксикозу, маркером якого є підвищення вмісту МСМ [25].

У хворих ХОЗЛ було виявлено значне підвищення рівнів ІЛ-1 β , ФНП- α , причому спостерігалась пряма залежність від інтенсивності вентиляційних порушень. Так, у хворих III стадії ХОЗЛ рівні ІЛ-1 β , ФНП- α достовірно вищі ($p < 0,05$), ніж при I та II стадіях ХОЗЛ. Вміст ІЛ-1 β змінювався від ($1,7 \pm 0,096$) пг/мл при I стадії, до ($3,3 \pm 0,098$) пг/мл — при II стадії та ($9,4 \pm 0,106$) пг/мл — при III стадії ХОЗЛ. Концентрація ФНП- α мала аналогічну динаміку, тобто у хворих I стадії складала ($2,2 \pm 0,094$) пг/мл, при II стадії — ($4,4 \pm 0,097$) пг/мл, а у пацієнтів III стадії ХОЗЛ — ($12,7 \pm 0,108$) пг/мл. Отже, при ХОЗЛ виявлена гіперпродукція цитокінів, причому ступінь збільшення їх вмісту тісно пов'язаний зі ступенем ендogenousної інтоксикації, вентиляційних порушень та тяжкістю хвороби.

Результати наших досліджень узгоджуються з даними інших авторів. Так, Калініченко Ю. М., Островський М. М. (2006), провівши комплексне обстеження 90 хворих, дійшли висновку, що на початку розвитку ХОЗЛ має місце переважання ролі прозапальних цитокінів макрофагального походження над регуляторними, що слід розглядати як реакцію організму на антигенне подразнення, яке спрямоване на обмеження запального процесу шляхом створення умов для формування захисного фібринового бар'єру. Відсутність підвищеної продукції прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-1 β та ФНП- α , при прогресуванні ХОЗЛ, автори вважають прогностично несприятливою ознакою [6].

Таблиця 1

Рівень ендogenousної інтоксикації у хворих ХОЗЛ (М $\pm$ м)

Стадія ХОЗЛ	ЛІІ	ГПІ	МСМ (од. опт. щ.)
I стадія (n=17)	0,82 $\pm$ 0,36	0,818 $\pm$ 0,212	0,289 $\pm$ 0,032
II стадія (n=29)	1,90 $\pm$ 0,34	2,752 $\pm$ 1,421	0,307 $\pm$ 0,008
III стадія (n=44)	2,35 $\pm$ 1,44*	3,739 $\pm$ 1,963*	0,316 $\pm$ 0,023*

Примітка: * — $p < 0,05$ відносно показників групи порівняння.

Bhowmik A. et al. (2000) виявили позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-6 і ІЛ-8 та частотою загострення ХОЗЛ [21]. Такої ж думки і Победьонна Г. П. (2005), яка вважає, що підвищення продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-8 та ФНП- α) є показником активності захворювання [11].

Роботами Цветкової О. А., Воронкової О. О. (2005) була виявлена гіперпродукція цитокінів (ІЛ-8, ІЛ-6 та ФНП- α) у хворих на ХОЗЛ, яка статистично не змінювалась навіть під дією глюкокортикоїдної терапії [15].

Цитокіни можуть виступати маркерами запалення не лише при ХОЗЛ, а й при інших захворюваннях. Так, Победьонна Г. П. (2005) вважає, що в регуляції імунної відповіді організму при бронхіальній астмі значне місце займають медіатори, дисбаланс котрих сприяє формуванню загострення хвороби [11]. Так, на думку автора саме ІЛ-1 β є одним із найважливіших регуляторів імунної системи у хворих на бронхіальну астму. Велике значення приділяється і ФНП- α , який вважається медіатором пізньої фази алергічної реакції і здатний регулювати інтенсивність запалення.

Виражена гіперпродукція ІЛ-1 β , як індуктора каскаду цитокінових реакцій, спостерігається на ранніх стадіях панкреатиту, коли переважає запальний процес. По мірі прогресування захворювання підвищена продукція як ІЛ-1 β , так і ФНП- α може слугувати підтвердженням зменшення інтенсивності запального процесу та розвитку і прогресуванню фіброзних змін в паренхімі органу [9].

Розвиток нефропатії при цукровому діабеті також пов'язують із активацією секреторної функції моноцитів і гіперпродукцією ними ІЛ-1 β [12]. Спостерігається підвищення рівня ІЛ-6 і ФНП- α у пацієнтів із зниженою м'язовою масою при нормальному індексу маси тіла (ІМТ) [22]. На зв'язок між концентрацією інтерлейкінів та ІМТ вказує також і інші [14]. Автори встановили зворотній зв'язок між ІЛ-1 β , ФНП- α та ІМТ, а також висловили твердження, що низький ІМТ є додатковим фактором ризику розвитку остеопенічного синдрому при ХОЗЛ. Аналогічні результати отримані в іншій роботі: дослідники вважали втрату маси тіла у хворих на ХОЗЛ одним із позалегеневих системних проявів хвороби, який реалізується завдяки підвищеній продукції ІЛ-6 і ФНП- α [4]. За цим же патогенетичним механізмом автори пов'язували формування остеопенії та остеопорозу у хворих на ХОЗЛ, оскільки виявляли підвищені концентрації ІЛ-6 і ФНП- α у вказаній категорії хворих.

Отримані нами значення ІМТ у пацієнтів I стадії ХОЗЛ становили ($27,6 \pm 0,1$) кг/м² при масі тіла ($78,7 \pm 14,2$), у осіб II стадії ХОЗЛ — ($29,7 \pm 0,1$) кг/м² при масі тіла ($82,1 \pm 14,4$) кг, у хворих III стадії ХОЗЛ показники складали ($26,1 \pm 0,1$) кг/м² при масі тіла ($74,3 \pm 13,7$) кг. Таким чином, відхилень від нормальних значень вказаних показників нами не виявлено.

Дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини виявило зміни денситометричного показ-

ника відповідно до ступеню тяжкості ХОЗЛ. У хворих із I стадією ХОЗЛ відхилень від норми не спостерігалось, тоді як у хворих із II стадією захворювання діагностовано остеопенічний синдром I ступеню, а при III стадії ХОЗЛ — остеопенію II ступеню. Так, швидкість поширення ультразвуку через п'яткову кістку (ШПУ) змінювалась відповідно до стадії ХОЗЛ від $(1542,6 \pm 0,14)$ м/с при I стадії до $(1522,7 \pm 0,09)$ м/с — при III стадії недостовірно. T-score в I стадію складав $-(0,95 \pm 0,77)$ SD, що згідно рекомендаціям BOO3 відповідає нормі, в II стадію — $-(1,68 \pm 0,86)$ SD, що може розцінюватись як I ступінь остеопенії, у хворих з III стадією ХОЗЛ — $-(0,35 \pm 0,54)$ SD, що свідчить про наявність ознак II ступеню остеопенії (таблиця 2).

Таблиця 2

Денситометричні показники у хворих ХОЗЛ ($M \pm m$)

Примітка: * — $p < 0,05$ відносно показників групи порівняння.

Динаміка Z-score відбувалась аналогічно попереднім даним від $(0,05 \pm 0,82)$ SD (при I стадії ХОЗЛ) до $-(0,70 \pm 0,48)$ SD (при III стадії ХОЗЛ), причому зміни цього

Стадія ХОЗЛ	ШПУ (м/с)	T-score (SD)	Z-score (SD)
I стадія (n=17)	$1542,6 \pm 0,14$	$-0,95 \pm 0,77$	$0,05 \pm 0,82$
II стадія (n=29)	$1529,8 \pm 0,10$	$-1,68 \pm 0,86$	$-0,65 \pm 0,84$
III стадія (n=44)	$1522,7 \pm 0,09$	$-2,35 \pm 0,54^*$	$-0,70 \pm 0,48^*$

показника достовірно відрізнялись в залежності від тяжкості захворювання.

При проведенні кореляційного аналізу встановлений прямий зв'язок середньої інтенсивності між рівнями ІЛ-1 β , ФНП- α і ОФВ1 ($r=0,51$, $P<0,05$), а також прямий зв'язок між рівнем ІЛ-1 β , ФНП- α і T-score ($r=0,47$, $P<0,05$), що підтверджує роль цитокінів, як маркерів системного запалення в розвитку остеопенічного синдрому у хворих на ХОЗЛ.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших авторів, які розглядають ІЛ-1 β як один із найбільш сильних стимуляторів опосередкованої остеокластами кісткової резорбції, що знайшло підтвердження у встановленому ними середньої інтенсивності кореляційному зв'язку між ІЛ-1 β , ІЛ-6 та маркером резорбції кісткової тканини [14].

Висновки

1. Персистуючий перебіг хронічного запального процесу в органах дихання супроводжується прогресуючим погіршенням функції зовнішнього дихання, накопиченням метаболітів, які обумовлюють інтенсивність ендогенної інтоксикації, дисбалансом прозапальних і протизапальних цитокінів, що призводить до поліорганних уражень при ХОЗЛ.

2. Остеопенія у хворих на ХОЗЛ є наслідком системного запалення, вираженість процесу знаходиться в прямій залежності від ступеня ендогенної інтоксикації та рівня прозапальних цитокінів.

3. Вплив системного запалення на кісткову тканину слід враховувати при проведенні комплексного лікування ХОЗЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание [Текст] / С. Н. Авдеев // Пульмонология. — 2007. — №2. — С. 104–113.
2. Аксенова, Т. А. Продукция некоторых цитокинов сыворотки крови у больных гипертонической болезнью в сочетании с ранними стадиями хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Т. А. Аксенова, Ю. В. Пархоменко, В. В. Горбунов // Клин. медицина. — 2008. — №11. — С. 35–37.
3. Дворецкий, Л. И., Чистякова Е. М., Рубин М. П. Состояние минеральной

плотности кости у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Л. И. Дворецкий, Е. М. Чистякова, М. П. Рубин // Пульмонология. — 2007. — №3. — С. 48–55.

4. Калініченко, Ю. М. Оцінка інтерлейкінового профілю при хронічному захворюванні легень [Текст] / Ю. М. Калініченко, М. М. Острівський // Укр. Пульмонолог. журн. — 2006. — №1. — С. 33–34.
5. Кубышева, Н. И. Системное воспаление: перспектива исследования, диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Н. И. Кубышева, Л. Б. Постникова // Клин. геронтология. — 2007. — №7. — С. 50–56.
6. Невзорова, В. А. Системное воспаление и состояние скелетной мускулатуры больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / В. А. Невзорова, Д. А. Бархатова // Тер. архив. — 2008. — №3. — С. 85–90.
7. Перцева, Т. О. Роль системных маркеров запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна // Укр. пульмонолог. журн. — 2007. — №1. — С. 22–26.
8. Победьонна, Г. П. Системні зміни цитокінового гомеостазу у хворих на бронхіальну астму тяжкого перебігу [Текст] / Г. П. Победьонна // Укр. терапевт. журн. — 2005. — №2. — С. 49–51.
9. Сміян, І. С. Обмін заліза та мінеральна щільність кісткової тканини у дітей із рецидивуючим та хронічним бронхітом [Текст] / І. С. Сміян, С. О. Погурська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2004. — №2. — С. 24–26.
10. Кочеткова, Е. А. Фармакотерапевтическая оценка антиостеопоротических свойств альфакальцидола при хронической обструктивной болезни легких [Текст] / Е. А. Кочеткова, М. В. Волкова, О. Ю. Григорьева, Б. И. Гельцер // Тер. архив. — 2006. — № 3. — С. 20–25.
11. Цветкова, О. А. Состояние системы провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / О. А. Цветкова, О. О. Воронкова // Пульмонология. — 2005. — №3. — С. 96–100.
12. Чичерина, Е. Н., Милютина О. В. Системное воспаление и атеросклероз общих сонных артерий у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Е. Н. Чичерина, О. В. Милютина // Клин. медицина. — 2009. — №2. — С. 18–20.
13. August, A. G. N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / August, A. G. N. [et al.] // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 21. — P. 347–360.
14. Andreassen, H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective [Text] / H. Andreassen, J. Vestbo // Eur. Respir. J. — 2003. Vol.22. — suppl. 46. — P. 2–4.
15. Bradley, J. R. TNF-mediator inflammatory disease [Text] / J. R. Bradley // J. Pathol. — 2008. — Vol.214. — P. 291–300.

РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕННЯ В РАЗВИТТІ ОСТЕОПЕНІЇ У БОЛЬНИХ ХОЗЛ

Н. П. Масик, В. П. Маленький

Резюме

Хронический воспалительный процесс в органах дыхания сопровождается прогрессирующим ухудшением функции внешнего дыхания, накоплением метаболитов, которые усиливают эндогенную интоксикацию, вызывают дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что приводит к полиорганному повреждению при ХОБЛ. Остеопения у больных ХОБЛ является следствием системного воспаления, степень выраженности процесса находится в прямой зависимости от эндогенной интоксикации и уровня провоспалительных цитокинов.

THE ROLE OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN DEVELOPMENT OF OSTEOPENIA IN PATIENTS WITH COPD

N. P. Masik, V. P. Malenkiy

Summary

A chronic inflammation in the lungs is accompanied by the progressive worsening of pulmonary function, accumulation of metabolites, which stimulate the intensity of endogenous intoxication, and by the imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, resulting in polyorganic defects in chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). Osteopenia in patients with COPD is a consequence of systemic inflammation. The degree of its intensity directly correlates with endogenous intoxication and the level of pro-inflammatory cytokines.