

Т. О. Перцева, Н. А. Саніна
РОЛЬ СИСТЕМНИХ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОГО
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

*Дніпропетровська державна медична академія
ДУ «Український державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України»*

Згідно Наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р., хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — це захворювання, яке можна попередити і яке піддається лікуванню [8]. Воно характеризується не повністю зворотнім обмеженням прохідності дихальних шляхів. Обмеження прохідності дихальних шляхів зазвичай прогресує і асоціюється з незвичною запальною відповіддю легень на шкідливі частки або гази. Поряд із ураженням легень ХОЗЛ призводить до значних позалегенових системних ефектів, які обтяжують перебіг захворювання в окремих хворих.

У теперішній час ХОЗЛ розглядають як системне захворювання з множинними позалегеновими ефектами, які в ряді випадків і визначають прогноз для пацієнтів. Виявляється ХОЗЛ прогресуючим порушенням функції зовнішнього дихання за обструктивним або змішаним типом, індукованою різними факторами, що призводить до хронічного запалення, переважно в дистальних відділах респіраторного тракту з розвитком ремоделювання бронхіального дерева і редукції легеневої функції [2, 19, 20, 24].

За сучасними даними, в основі більшості захворювань легень і бронхів лежить запалення як реакція організму на місцеве пошкодження, яке може бути викликане дією не тільки різних мікроорганізмів (бактерій, вірусів і т.д.), але і речовин антигенної або гаптогенної природи, при чому в останньому випадку розвивається гіперчутливість до алергенів, що є особливою умовою реалізації запалення. Алерген запускає запалення в сенсibilізованому організмі і при цьому в легенях спостерігається виражений розлад мікроциркуляції з наявністю ексудації і розвитком набряку, еміграція лейкоцитів до вогнища запалення і проліферація місцевих клітинних елементів [5].

Локальний запальний процес при ХОЗЛ викликає системну запальну реакцію, яка призводить не тільки до зниження функціональної здатності легень, а й підвищує ризик маніфестації позалегенових захворювань [25]. Так, відомо, що одним з основних медіаторів запалення в дихальних шляхах при ХОЗЛ є фактор некрозу пухлин- α (tumor necrosis factor/TNF- α) [3, 30]. Незважаючи на те, що в ряді проведених досліджень не виявлено стійкої кореляції між концентрацією прозапальних маркерів у харкотинні, які відображають вираженість процесів локальної запальної реакції, і в плазмі крові, які відображають системну запальну відповідь, існують дані про те, що маніфестація позалегенових ознак ХОЗЛ може виникати раніше, ніж у плазмі крові буде документовано клінічно значуще підвищення маркерів прозапальної активації.

Ключовим механізмом розвитку ХОЗЛ є запалення, що виникає під дією різних неспецифічних подразників (тютюновий дим, повітряні полутанти та ін.). Легеневе запалення, опосередковане акумуляцією різних клітин (нейтрофіли, макрофа-

ги), супроводжується оксидативним стресом, який підтримує запалення, і активує протеази (еластаза, колагеназа тощо), дія яких, в свою чергу, викликає деструкцію альвеолярних стінок.

Ступінь ушкоджувальної дії вільних кисневих радикалів та протеаз залежить від стану антиоксидантних і антипротеазних систем [4]. За думкою деяких авторів, у ланцюгу запальних процесів при ХОЗЛ, які призводять до незворотних морфологічних змін, важливу роль відіграють нейтрофільні гранулоцити з підвищеною активністю мієлопероксидази та еластази [13].

Системне запалення при ХОЗЛ може мати різні наслідки, в тому числі втрата ваги, атрофія та дисфункція скелетних м'язів, ендотеліальна дисфункція і серцево-судинні захворювання, остеопороз і депресія [28, 29].

Відомо, що одиницею запалення при ХОЗЛ є дрібні бронхи, бронхіоли і ацинуси, де в результаті запалення слизового і підслизового шарів розвивається потовщення стінок бронхіол, гіпертрофія гладеньких м'язів цих структур і залучення до процесу запалення мікрооточення бронхіол, що потенціює розвиток порочного кола запалення, руйнування міжальвеолярних мембран [10, 16, 17, 18].

При цьому відбувається формування системного запалення та відзначається вплив на цілий ряд патофізіологічних змін — позалегенових проявів. Отримані дані, які свідчать про те, що порушення співвідношення концентрацій протизапальних цитокінів в бронхолегеневій тканині на системному рівні відображає формування вогнищового і системного запалення [7, 11].

На теперішній час існує думка про пряму участь так званих «маркерів запалення» у виникненні ХОЗЛ, та їх важливість як показників імунологічного стану хворих. Роботи ведуться у напрямку вивчення цитокінів-ефекторів, зокрема таких, як фактор некрозу пухлин- α (tumor necrosis factor — TNF- α), гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (granulocyte macrophage colony-stimulating factor — GM-CSF), розчинна адгезивна міжклітинна молекула-1 (soluble intercellular adhesion molecule — sICAM-1) [12].

Запальний процес має чітку стадійність. На різних етапах його розвитку в ньому беруть участь різні ендогенні медіатори. На стадії ініціації відбувається активація хемокінів, простагландинів, лейкотрієнів і т.д., що має «вибуховий» характер, і протягом декількох годин запалення переходить у другу стадію — розвитку. В осередку запалення накопичуються продукти руйнування патогена, власних тканин організму і апоптичні нейтрофіли.

У відповідь на агресивну дію токсичних окислюючих речовин, що потрапляють в неї під час дихання, слизова дихальних шляхів реагує підвищенням секреції.

Запальна реакція сприяє притоку до підепітеліальної тканини таких клітин-медіаторів запалення, як огрядні клітини, моноцити/макрофаги, поліморфноядерні нейтрофіли і еозинофіли, які в активному стані вивільняють медіатори запалення: гістамін, деривати арахідонової кислоти, фактор активації тромбоцитів (ФАТ), цитокіни, протеолітичні ферменти [9].

У молекулярній фізіології детально вивчається дія арахідонової кислоти та її метаболітів у процесах запалення [14]. Арахідонова кислота (ейкозатетраєнова), що входить до складу фосфоліпідів плазматичних мембран, є попередником ейкозаноїдів — медіаторів (локальних гормонів), сигнальних речовин, які утворюються майже у всіх клітинах організму і мають невелику дальність дії [6]. До ейкозаноїдів відносять первинні (класичні) простагландини, простацикліни, тромбоксани, лейкотрієни, метаболіти простагландинів, гідроперекисів.

Арахідонова кислота входить до складу мембран клітин у вигляді фосфоліпідів. Вивільнення арахідонової кислоти з мембран відбувається під дією ферменту фосфоліпази A2. Вільна арахідонова кислота може перетворюватися за двома ферментативними шляхами: циклооксигеназним та ліпооксигеназним.

При перетворенні арахідонової кислоти за циклооксигеназним шляхом утворюються такі її метаболіти, як простагландини, простацикліни і тромбоксани. Простагландини утворюються у всіх органах і тканинах, вони розширюють артерії і звужують вени, збільшуючи тим самим приплив крові до тканин, вони збільшують проникність судинної стінки і зменшують чутливість нервових закінчень.

Тромбоксани утворюються в тромбоцитах, а простацикліни — в ендотелії кровоносних судин. Тромбоксани викликають спазм судин і збільшують агрегацію тромбоцитів, простацикліни володіють протилежним ефектом, ці дві речовини утворюють систему регуляції агрегації тромбоцитів. Тромбоксан A2 викликає агрегацію тромбоцитів, тромбоутворення, звуження судин, біль, набряк. При перетворенні арахідонової кислоти за ліпооксигеназним шляхом утворюються лейкотрієни. Місцем їх утворення служать лейкоцити, а також базофіли крові і тканинні базофіли. Лейкотрієни є хемоатрактантами і речовинами, які збільшують проникність кровоносних судин.

За думкою вчених, цитокіни також відіграють роль у розвитку запального процесу [7, 21]. Вони являють собою групу біологічно активних речовин, які виробляються лімфоцитами (лімфокіни), моноцитами (монокіни) та іншими клітинами. На сьогоднішній день виділяють безліч різновидів цитокінів, які класифікують до 4 груп. Такими групами є інтерлейкіни (регулятори взаємодії клітин, які здійснюють імунну відповідь), інтерферони (неспецифічні фактори резистентності до вірусів), колонієстимулюючі чинники і фактори некрозу пухлин. Найбільше значення в патогенезі запального процесу мають інтерлейкіни та інтерферони.

Цитокіни беруть участь у розвитку всіх компонентів запальної реакції [7, 21]. Так, вони зумовлюють розвиток вторинної альтерації за рахунок прямої цитотоксичної дії, а також за рахунок того, що сприяють виробленню гідролітичних ферментів (колагеназа, еластаза) і утворюють пероксиди та вільні радикали. Цитокіни сприяють ексудації, оскільки зумовлюють вироблення чиннику адгезії ендотелієм судин. Фактор адгезії сприяє розвитку крайового стояння лейкоцитів та їх подальшій міграції. Розвиток такого компонента запалення, як проліферація, відбувається не без участі цитокінів. Цитокіни володіють мітогенною дією, стимулюючи проліферацію клітин у вогнищі запалення [15].

В останні роки з'явилися дані, які свідчать про участь у резолюції запалення ендогенних ліпідних медіаторів із проти-запальними властивостями. У той час, як у початковій фазі імунної відповіді при розвитку ХОЗЛ переважають ліпідні медіатори запалення (лейкотрієни, простагландини), надалі відбувається "переключення" реакції на протизапальні ліпок-

сини. Ліпоксини — це продукти метаболізму арахідонової кислоти, які продукуються локально в осередку запалення в процесі різноманітних міжклітинних взаємодій: при контакті нейтрофілів з епітеліальними клітинами або тромбоцитами відбувається активація ферменту ліпоксигенази з утворенням ліпоксинів A4 та B4.

При ХОЗЛ запальна реакція нерідко пов'язана з локальним вивільненням метаболітів арахідонової кислоти, зокрема, ліпоксину A4, отже, ці речовини можуть діяти як негативні модулятори функції лімфоцитів.

Ліпоксигеназний метаболіт арахідонової кислоти — ліпоксин A4 — може інгібувати ряд ефектів лейкотрієну B4, зокрема, викликані ейкозаноїдами міграцію лейкоцитів і підвищення судинної проникності, перешкоджаючи, таким чином, розвитку гемокоагуляційних і запальних порушень [26]. Ліпоксин A4 здатний стимулювати рух лейкоцитів до ділянки запалення, секрецію ними лізосомальних ферментів і здійснення процесів фагоцитозу.

Індукція синтезу бактерицидного протеїну BPI, що збільшує проникність мембран при запальних захворюваннях в легенях, пов'язана з активацією TLR4. Показано, що синтез BPI в епітеліальних клітинах індукують похідні арахідонової кислоти — біоактивні ейкозаноїди — ліпоксини, зокрема, ліпоксин A4 (LXA4), який має виражену протизапальну активність [1]. При ХОЗЛ ліпоксини сприяють формуванню макрофагів M2, призводячи до підвищення їх фагоцитарної активності, не пов'язаної з вивільненням прозапальних цитокінів, мають антипроліферативну дію і є потенційними інгібіторами судинного ендотеліального фактора росту [22, 23, 26].

Згідно сучасним уявленням, LXA4 є молекулою гальмування, так званим «стоп-сигналом», для запального процесу. Збільшення продукції LXA4 інгібує трансміграцію нейтрофілів через високодиференційований бронхіальний епітелій і ендотелій судин, пригнічуючи експресію CD11b/CD18 і L-селектину, гальмує активацію Т-лімфоцитів і цитокінову продукцію [1]. Молекула LXA4, взаємодіючи з LXA4-рецептором епітеліоцитів та нейтрофілів, викликає початок синтезу BPI. Індукція транскрипційної активності гену BPI обумовлена взаємодією факторів транскрипції C/EBP- β та C/EBP- η , які активуються внутрішньоклітинними сигнальними шляхами LXA4-рецептора, з сіс-елементами його промоторної області [1].

ВИСНОВКИ

ХОЗЛ як патологія разом із ураженням легень призводить до розвитку значних позалегенових системних ефектів, які обтяжують перебіг захворювання. Системне запалення при ХОЗЛ може мати різні наслідки, в тому числі втрату ваги, атрофію та дисфункцію скелетних м'язів, ендотеліальну дисфункцію і серцево-судинні захворювання, остеопороз і депресію.

У виникненні та розвитку ХОЗЛ велику роль відіграють так звані «маркери запалення», зокрема, цитокіни, тромбоксани, лейкотрієни тощо. Серед них перспективним для вивчення видається ліпоксин A4 як протизапальний фактор, здатний призводити до завершення активної стадії запального процесу та маркер протизапальних резервів організму хворого.

Отримання нових знань з патогенезу ХОЗЛ дозволить у подальшому підвищити якість діагностики та лікування цієї патології шляхом впливу на окремі ланки системних запальних реакцій організму, зокрема, за допомогою обмеження дії деяких метаболітів арахідонової кислоти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абатуров, А. Е. Молекулярный щит респираторного тракта от грамотрицательных бактериальных агентов [Текст] / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. — 2009. — № 6. — С. 124–129.
2. Антонов, Н. С. ХОБЛ: эпидемиология, факторы риска, профилактика [Текст] / Н. С. Антонов, О. Ю. Стулова, О. Ю. Зайцева // Хронические обструктивные болезни легких / Под ред. А. Г. Чучалина. — Москва: БИНОМ, 1998. — С. 66–82.
3. Вікові та соматичні особливості перебігу хронічного обструктивного захворювання легень за умов поєданого ураження серцево-судинної системи [Текст] / О. І. Волошин, Н. М. Малкович, Г. Я. Ступницька, К. О. Бобкович // Буковинський медичний вісник. — 2009. — Том 13, № 3. — С. 20–25.
4. Дворецкий, Л. И. Ведение пожилого больного ХОБЛ [Текст] / Л. И. Дворецкий. — Москва, 2005. — 216 с.
5. Евсюкова, Е. В. Участие метаболитов арахидоновой кислоты в патогенезе воспаления лёгких и бронхов [Текст] / Е. В. Евсюкова // Механизмы воспаления бронхов и лёгких и противовоспалительная терапия / Под ред. Г. Б. Федосеева. — Санкт-Петербург: Нордмед-Издат, 1998. — С. 489–506.
6. Кольман, Я. Наглядная биохимия [Текст] / Я. Кольман, К. Г. Рем // Москва: Мир, 2000. — 469 с.
7. Кочеткова, Е. А. Цитокиновый статус у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Е. А. Кочеткова, М. В. Волкова // Материалы 13 Национального конгресса по болезням органов дыхания, 2003. — С. 330.
8. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». — Київ. — 2007. — 25 с.
9. Нарушения бронхокинетики и мукоцилиарного клиренса при ХОБЛ [Текст] / Д. Б. Утешев, А. А. Карабиненко, И. А. Крылов, Н. Д. Бунятян // РМЖ. — 2010. — № 9. — С. 530–531.
10. Нестерова, И. В. Регуляция апоптоза в системе нейтрофильных гранулоцитов [Текст] / И. В. Нестерова, И. Н. Швыдченко // Аллергология и иммунология. — 2001. — № 2 (1). — С. 53–67.
11. Особенности цитокиновой регуляции очагового и системного воспаления при ХОБЛ [Текст] / Т. П. Сесь, Е. А. Суркова, А. А. Тотолян, Н. А. Кузубова // Медицинская иммунология. — 2010. — № 4. — С. 349–354.
12. Перцева Т. О. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень [Текст] / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна // Український пульмонологічний журнал. — 2007. — № 1. — С. 22–26.
13. Рекалова, О. М. Зв'язок змін рівня системних факторів запалення та дисфункції судинного ендотелію з деякими особливостями перебігу хронічного обструктивного захворювання легень [Текст] / О. М. Рекалова // Астма та алергія. — 2010. — № 3–4. — С. 18–21.
14. Сергеева, М. Каскад арахидоновой кислоты [Текст] / М. Сергеева // Москва: «Народное образование НИИ школьных технологий», 2006. — 256 с.
15. Симбирцев, А. С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма [Текст] / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 1 (1). — С. 9–17.
16. Туев, А. В. Клиническая оценка функции лейкоцитов у больных с синдромом бронхиальной обструкции [Текст] / А. В. Туев, В. Ю. Мишланов // Астма. — 2001. — № 2 (1). — С. 128–129.
17. Фрейдлин, И. С. Иммунопатологические механизмы воспаления бронхов и легких. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия [Текст] / И. С. Фрейдлин, А. А. Тотолян // СПб., 1998. — С. 194–298.
18. Хаитов, В. А. Иммунология локального и системного воспаления [Текст] / В. А. Хаитов, Е. Ю. Гусев // Аллергология и иммунология. — 2001. — № 5. — С. 6–7.
19. Юдина, Л. В. Хроническое обструктивное заболевание лёгких: не всё так безнадежно [Текст] / Л. В. Юдина // Новости медицины и фармации в мире. — 2008. — № 10(245). — С. 8–9.
20. Ameille, J. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a poorly understood disease [Text] / J. Ameille // Rev. Mal. Respir. — 2006. — Sep; 23 (4 Suppl.). — P. S119–S130.
21. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis [Text] / R. Mueller, P. Chanez, A.M. Campbell, C. Heusser // Respir. Med — 1996. — Vol. 90. — P. 79–85.
22. Fierro, I. M. Novel lipid mediator regulators of endothelial cell proliferation and migration: Aspirin-triggered-15R-lipoxin A4 and lipoxin A4 [Text] / I. M. Fierro, J. L. Kutok, C. N. Serhan // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2002. — Vol. 300. — P. 385–392.
23. Godson, C. Cutting edge: Lipoxins rapidly stimulate nonphagocytosis of apoptotic neutrophils by monocytederived macrophages [Text] / C. Godson, S. Mitchell, K.J. Harvey // Immunol. — 2000. — Vol.164. — P. 1663–1667.
24. Hajiro, T. Stages of disease severity and factors that affect the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / T. Hajiro, K. Nishimura, M. Tsukino // Respir. Med. — 2000. — Vol. 94. — P. 841–846.
25. Jeffery, P. K. Structural and inflammatory changes in COPD: A comparison with asthma [Text] / P. K. Jeffery // Thorax. — 2008. — Vol. 53(2). — P. 129–136.
26. Lipoxin A4 inhibits leukotriene B4-induced inflammation in the hamster cheek pouch [Text] / P. Hedquist, J. Raud, U. Palmertz et al. // Acta Physiol. Scand. — 1989. — Vol. 137. — P. 571–572.
27. McMahon, B. Lipoxin, leukotriene and PDGF receptors cross-talk to regulate mesangial cell proliferation [Text] / B. McMahon, D. Mitchell, R. Shattock // FASEB J. — 2002. — Vol.16. — P.1817–1819.
28. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. G. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda et al. — Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 21. — P. 347–360.
29. Wouters, E. F. Systemic effects in COPD [Text] / E. F. Wouters, E. C. Creutzberg, A. M. Schols. — Chest. — 2002. — Vol.121. — P.1275–1305.
30. Zivkovic, Z. Загострення бронхіальної астми: причини розвитку, імунопатогенез, клініка і лікування гострого нападу [Текст] / Z. Zivkovic // Внутрішня медицина. — 2007. — № 3. — С. 89–100.