

Я.М. Телекі

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

СИНДРОМ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ТА ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНИМ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Ключові слова: хронічні обструктивні захворювання легень, хронічний панкреатит, пероксидне окиснення жирів, С-реактивний білок.

Резюме. Показана роль синдрому системної запальної відповіді оксидативного стресу в патогенезі хронічних обструктивних захворюваннях легень з супутнім хронічним панкреатитом.

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) - глобальна проблема людства, яка займає чинне місце серед основних причин смерті у всьому світі [6].

Нові дані про патогенез ХОЗЛ дали можливість експертам Американського торакального товариства й Європейського респіраторного товариства внести доповнення у визначення даного захворювання: ХОЗЛ - захворювання, яке можна попередити і лікувати, воно має системні прояви [9], які визначають тяжкість захворювання у конкретних людей. До них належить системне запалення, втрата маси скелетної мускулатури, кахексія, остеопороз, депресія, нормохромна нормоцитарна анемія, підвищений ризик розвитку кардіоваскулярної патології, який корелює з рівнем С-реактивного білка [1,4].

Згідно із сучасною концепцією патофізіологічною основою прогресуючої обструкції дихальних шляхів є хронічна запальна відповідь у легенях, коли за впливу пошкоджувальних чинників зовнішнього середовища порушується баланс між активністю про- і антиоксидантних систем або між активністю протеолітичних і антипротеолітичних [7,11,12], а також виникає дисфункція нейрогуморальної регуляції та функціонування [3].

Загальновідомо, що ендотелій - це межа між кров'ю і м'язовим шаром судин, який реагує на механічний вплив крові і напруження судинної стінки, чутливий до різноманітних фізико-хімічних пошкоджень, які призводять до адгезії тромбоцитів, розвитку тромбозу, ліпідної інфільтрації тощо. Ендотеліальні клітини беруть участь у метаболізмі позаклітинного матриксу, біосинтезі різноманітних цитокінів, ангиогенезі, судинному тонусі й імунозапальних реакціях, регулюють процеси згортання та агрегації тромбоцитів [5].

Таким чином, ендотеліальна функція - баланс протилежних основ - релаксуючих чи констриктивних, антикоагулянтних та прокоагулянтних

факторів, факторів росту та їх інгібіторів. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) - дисбаланс між вказаними факторами, що забезпечують гомеостаз основних життєво важливих регуляторних систем та забезпечують довгий час стадію компенсації захворювання. І, залежно від того, наскільки організм спроможний справлятися з впливом екзо- та ендогенних чинників, які дестабілізують організм, настільки тривалою буде гармонія та лад в ньому.

Під впливом пошкоджувального фактору (гіпоксія, ендотоксини, інфекції, імунологічні порушення, генетичний дефект) виникає активація лейкоцитів, моноцитів, мононуклеарних фагоцитів і вироблення інтерлейкіну-1, фактора некрозу пухлин- α , тканинного фактора росту, тромбоцитарного фактора росту [10]. Ці та інші біологічно активні субстанції зумовлюють секрецію ендотеліоцитами прозапальних і просклерогенних цитокінів (оксиданти, ендотеліни, трансформуючий фактор росту, фактор росту тромбоцитів та ін.), накопичення яких, у свою чергу, стимулює фіброзно-склеротичні зміни [26].

Важлива роль у механізмах розвитку ендотеліальної дисфункції належить оксидативному [3] та продукції сильних вазоконстрикторів (ендопероксида, ендотеліни, ангиотензин II), цитокінів та фактора некрозу пухлин, які пригнічують продукцію оксиду азоту.

У генезі ХП також широко розглядається значення оксидативного стресу [8]. Згідно з цією гіпотезою, вільні радикали блокують обмін речовин в ацинарних клітинах, розплавляють лізосомальні гранули і гранули зимогену, окислюють ліпіди клітинних мембран. У відповідь починається запальна реакція з дегенерацією мастоцитів, активацією тромбоцитів та комплекменту.

Мета дослідження

Вивчити синдром системної запальної відповіді та оксидативного стресу у хворих на хронічне

обструктивне захворювання легень із супутнім панкреатитом.

Матеріал та методи

Обстежено 40 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у віці від 29 до 63 років, 21 (52%) жінка та 19 (48%) чоловіків. Обстежені хворі перебували у пульмонологічному відділенні міської клінічної лікарні №3 м. Чернівці. Розподіл за статтю був рівномірним, більшість хворих перебували у віці від 40 до 60 років: 20 % мали вік до 40 років, 16 % обстежених перебували у віці понад 60 років, і найбільше, 64%, припадало на вік від 40 до 60 років. Таке можна пояснити тим, що маніфестація ХОЗЛ припадає саме на когорту населення працездатного віку, яка потребує лікування в стаціонарі, динамічного спостереження і реабілітації в амбулаторних умовах. Щодо давності захворювання, то найбільшу частку становили хворі тривалістю хвороби до 5 років - це 52% обстежених, дещо менше, 28%, від 5 до 10 років, і 20% припадало на осіб з тривалістю захворювання понад 10 років.

Контрольну групу склали 15 практично здорових людей, стать та вік яких були відповідними до статі та віку обстежених. Серед практично здорових було 8 (53,3%) жінок та 7 (46,7%) чоловіків, їхній вік коливався від 20 до 60 років.

Наявність та ступінь тяжкості ХОЗЛ встановлювали у відповідності з критеріями GOLD (1998) та Наказу МОЗ України №499 від 28.10.2003 р. ФЗД досліджували за даними спірометрії, проведеної за допомогою апарату "Кардіоплюс" (м. Піжин), зворотність бронхіальної обструкції вивчалася в інгаляційному тесті з β_2 -агоністом, за необхідності призначали бронхоскопію. Всім пацієнтам проводили електрокардіографію.

Діагноз ХП встановлювали згідно клінічним протоколом Наказу МОЗ України від 13.06.2005 №271. "Відхилення" ферментів ПЗ у крові визначали за активністю амілази у крові та сечі.

Про інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів судили за вмістом малонового альдегіду (МА) без ініціації за методом Ю.А.Владимирова, О.Г.Арчакова, стан системи антиоксидантного

захисту вивчали на основі активності каталази [Королюк М.А., Іванов Л.І., 1988], рівня церулоплазміну (ЦП) [Камишніков В.С., 2003], вмісту відновленого (ВГ) глутатіону - титраційним методом [О.В.Травіна в модифікації І.Ф.Мещишена, І.В.Петрової, 1983].

Вміст С-реактивного білку визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору ТОВ "Цитокін", Санкт-Петербург.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася на персональному комп'ютері "ViewSonic" з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel та за допомогою комп'ютерної програми "BioStat". Враховувалися: середня арифметична величина (M), її помилка (m), критерій Стьюдента (t), можливість (p) із забезпеченням вірогідності не менше ніж 95%.

Обговорення результатів дослідження

Аналіз отриманих даних свідчив про достовірне підвищення в крові у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП (як в основній, так і контрольній групі) рівня малонового альдегіду (МА) як кінцевого продукту ПОЛ. Він виявився достовірно вищим, ніж у здорових осіб, що підтверджує роль неконтрольованого підсилення інтенсивності ПОЛ під час розвитку загострення як ХОЗЛ, так і ХП (табл.). У таких хворих відбувалося зниження функції зовнішнього дихання та збільшення бронхообструкції, виявлено слабкий позитивний зв'язок між рівнем МА та ОФВ1 ($r = +0,31$, $p < 0,05$), що узгоджується з даними інших дослідників.

Аналізуючи стан системи антиоксидантного захисту, бачимо, що рівень церулоплазміну - багатофункціонального глікопротеїну α_2 -глобулінової фракції сироватки крові, транспортної форми міді, універсального позаклітинного "гасника" вільних радикалів у порівнянні з групою практично здорових осіб перевищував такий у 1,86 раза, що свідчить про появу ознак гострого запального процесу та стан дисбалансу АОЗ.

Активність каталази достовірно знизилася у порівнянні із здоровими особами у 1,53 рази, зниження відновленого глутатіону в групі хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП відбулося у 1,6 раза

Таблиця

Показники ПОЛ-АОЗ в залежності від отриманого лікування

| Показники | Здорові n = 15 | Група хворих n = 40 |
|------------------------|-------------------|------------------------|
| МА, мкмоль/мл еритроц. | 10,9 ± 1,8 | 21,9 ± 1,77* |
| ЦП, мг/мл | 144,7 ± 6,4 | 269,1 ± 7,95* |
| Каталаза, ммоль/хв·мл | 39,66 ± 2,69 | 25,89 ± 2,34* |
| ВГ, мкмоль/мл крові | 0,62 ± 0,12 | 0,37 ± 0,11* |

*вірогідно $p < 0,05$ порівняно з умовно здоровими

($p < 0,05$). Це можна зрозуміти як швидке "гасіння" продуктів ПОЛ у хворих та напруженість компенсаторних механізмів глутатионової антиоксидантної системи для успішного знешкодження продуктів вільнорадикального окиснення. Виявлено слабкий негативний кореляційний зв'язок ($r = -0,33$, $p < 0,05$) між рівнем МА та ВГ.

Отже, дисбаланс у системі ПОЛ - АОЗ є пошкоджувальною ланкою у ланцюзі метаболічного контролю, бере участь у формуванні та прогресуванні захворювань. Роль таких змін у розвитку патологічного процесу як при ХОЗЛ, так і ХП беззаперечна, а їх вираженість може свідчити про швидкість прогресування патологічного процесу і характер можливих ускладнень, що важливо для визначення наслідків захворювання.

Синдром системної запальної відповіді оцінювали за вмістом С-реактивного білка в сироватці крові [2]. Так, його вміст перевищував такий у здорових у 2,7 рази, що свідчить про значну активність запального процесу у таких хворих.

Отже, синдром системної запальної відповіді та оксидативного стресу є основними ланками прогресування обох захворювань, і враховуючи, що ці захворювання мають різну сезонність перебігу та тривалість переходу в період ремісії, можна припустити, що наші хворі знаходяться під постійним впливом чинників, що зумовлюють перехід захворювання із ремісії в загострення.

Перспектива подальших досліджень

Буде продовжено вивчення впливу лікування на стабілізацію цих "кітів", які лежать в основі перебігу багатьох захворювань, а не тільки хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного панкреатиту.

Література. 1. Авдеев С. Системные эффекты у больных ХОБЛ // Врач. - 2006. - №3. - С.3-8. 2. Авдеев С.Н., Байкаманова Г.Е. Какую информацию дает С-реактивный белок у больных ХОЗЛ? //Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2007. - №3. - С.11-14. 3. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания //Тер. архив. - 2007. - №3. - С. 76-84. 4. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / Пер.

с англ. под ред. Чучалина А.Г. - М.: Издательский дом "Атмосфера", 2007. - 96 с., ил. 5. Кароли Н.А., Ребров А.П., Юдакова Ю.Н. Дисфункция эндотелия сосудов у больных хроническими обструктивными болезнями легких // Тер. архив. - 2007. - №10. - С.19-23. 6. Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Жогота А.В. и др. Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов крови у пожилых пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких //Клин. геронтол. - 2007. - №7. - С.17-21. 7. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания //Пульмонология. - 2006. - №5. - С.122-126. 8. Христич Т.Н., Пишак В.П., Кендзерская Т.Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы. - Черновцы: Мелуніверситет, 2006. - 280 с. 9. ATS/ERS. Standarts for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // Europ. Respir. J. - 2004. - V.23. - P. 932-946. 10. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis //Thorax. - 2004. - V. 59(7). - P. 574-580. 11. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease //Proc Am Thorac Soc. - 2005. - V.2 (1). - P.50-60. 12. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms //Cell Biochem Biophys. - 2005. - V. 43(1). P.167-188.

СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Я.М. Телеки

Резюме. Показана роль синдрома системного воспалительного ответа и оксидативного стресса в патогенезе хронической обструктивной болезни легких с сопутствующим хроническим панкреатитом

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хронический панкреатит, пероксидное окисление липидов, С-реактивный протеин.

SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME AND OXIDANT STRESS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT CHRONIC PANCREATITIS.

Ya.M. Teleki

Abstract. Authors of article determined that systemic inflammatory response syndrome and systemic oxidant stress are main links of pathogenesis of patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant chronic pancreatitis.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, peroxide oxidation of lipids, C-reactive protein.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

*Clin. and experim. pathol. - 2008. - Vol.7, №2.-P.107-109.
Надійшла до редакції 18.03.2008*

Рецензент - проф. О.І. Федів