

УДК 616.233-002-036.12

СУЧАСНІ ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ

Т.М. Христич, О.В. Кулік, Л.Д. Тогоріко, Т.І. Волощук

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Ключові слова: хронічний бронхіт, механізми прогресування, ербісол.

Існування координуючих впливів нервової системи на перебіг хронічного бронхіту (ХБ) сьогодні вже не новина. Наука, рухаючись вперед, відкриває все нові й нові тонкощі реалізації цих впливів. Однак з таким швидким розвитком пізнавально-експериментальної та науково-технічної бази дослідження станів організму людини з'являються підстави вважати, що не існує меж між нормою та патологією. Переглядаючи морфологічну картину ХБ, її динаміку, часове співвідношення з біохімічно-імунними, місцево-гемодинамічними та нейроендокринними змінами, стає очевидною загальна пристосувальна реакція організму. Вона спрямована на пошук того адаптаційного рівня, на якому в структурі, що несе на собі ознаки антигенності, гаптенності чи мімікрії на клітині макроорганізму, діятиме відносно стабільна динамічна рівновага процесів асиміляції та дисиміляції. Декомпенсація, яка виникає на висоті пристосування, свідчить, що за певного кількісного значення це пристосування стає недосконалим, а тому й недостатнім. Це досить чітко відображає новітнє уявлення про патогенез ХБ.

Контактуючи з антигеном чи реагуючи на пошкодження, альвеолярні макрофаги стають активними, починають накопичувати м-РНК. Це своєю чергою активує процес синтезу внутрішньоклітинного білка, який є попередником інтерлейкіну — І (ІЛ-1).

До речі, в організмі людини ІЛ-1 представлений двома пептидними формами: ІЛ-1а та ІЛ-1в. ІЛ-1в є основною секреторною фракцією ІЛ-1, що пояснюється співвідношенням рівнів експресії генів ІЛ-1а та ІЛ-1в; ІЛ-1а являє собою мембранну форму, або вся його кількість міститься в цитоплазмі клітини. Дія ІЛ-1а спрямована на створення ефективної системи передавання активуючих сигналів від альвеолярних макрофагів до Т-лімфоцитів та інших клітин. Можливо, біологічно-активний попередник ІЛ-1а може виконувати функцію регулятора експресії різноманітних генів, оскільки після синтезу він виявляється не тільки в цитоплазмі та мембрані, а й у ядрі, де може прямо взаємодіяти з ДНК.

Через інтерлейкін-1 (ІЛ-1) макрофаги представляють антиген Т-клітинам, що призводить до акти-

вації Т- і В-клітин. Активовані Т-клітини є автостимульованими (через ІЛ-2) і здатними до клонального розмноження, розвитку цитотоксичних лімфоцитів та активації В-клітин. Активовані Т-клітини також вивільняють ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, що призводить до дозрівання, преміювання, активації еозинофілів та опасистих клітин. Плазматичні клітини секретують імуноглобуліни, які зв'язуються з опасистими клітинами та еозинофілами.

ІЛ-1в діє переважно системно і є сигналізатором ефективності бар'єрних процесів, сповіщаючи нейрони підкіркових центрів. Вияв функції ІЛ-1а та ІЛ-1в пов'язаний з активацією ядерних чинників транскрипції NF- κ B та AP-1, представлених двома компонентами c-jun, та i-xos, які своєю чергою стимулюють синтез низки молекул, що втягнені в запалення бронхів. До того ж за рахунок конститутивної експресії своїх рецепторів ІЛ-1 дуже швидко активує практично всі типи клітин, що беруть участь у формуванні локальної запальної реакції. За рахунок дії на ендотелій судин, ІЛ-1 індукуює прокоагулянтну активність й експресію на поверхні ендотелію адгезійних молекул, що забезпечують прикріплення нейтрофілів та лімфоцитів. Тому ці клітини легко знаходять вогнище запалення й проникають у нього. Крім того, ІЛ-1 сприяє синтезу вільних форм кисню, що негативно позначається на перекисному окисненні ліпідів та стані місцевої антиоксидантної системи. Запускаючи ліпооксигеназний шлях розпаду арахідонової кислоти, ІЛ-1 сприяє швидкому збільшенню лейкотрієнів та тромбоксанів, ЛТ (LTC4, LTD4, STE4), впливають на медіатори запального процесу, володіють сильною констриктивною дією, спричиняють набряк і запалення, що призводить до активації інгібіторів протеаз та α_1 -антитрипсину. У процес включається еластаза, яка за таких біохімічно-імунних перебудов стає надзвичайно активною, розчиняючи еластин бронхів та легеневої тканини. Такий міні-дефект швидко заповнюється колагеном, оскільки фібробласти є чутливими до появи ІЛ-1. Разом з активацією їхньої проліферації, синтезу колагена та колагенази, посилюється резорбція хрящового каркасу бронхів. Оскільки з часом

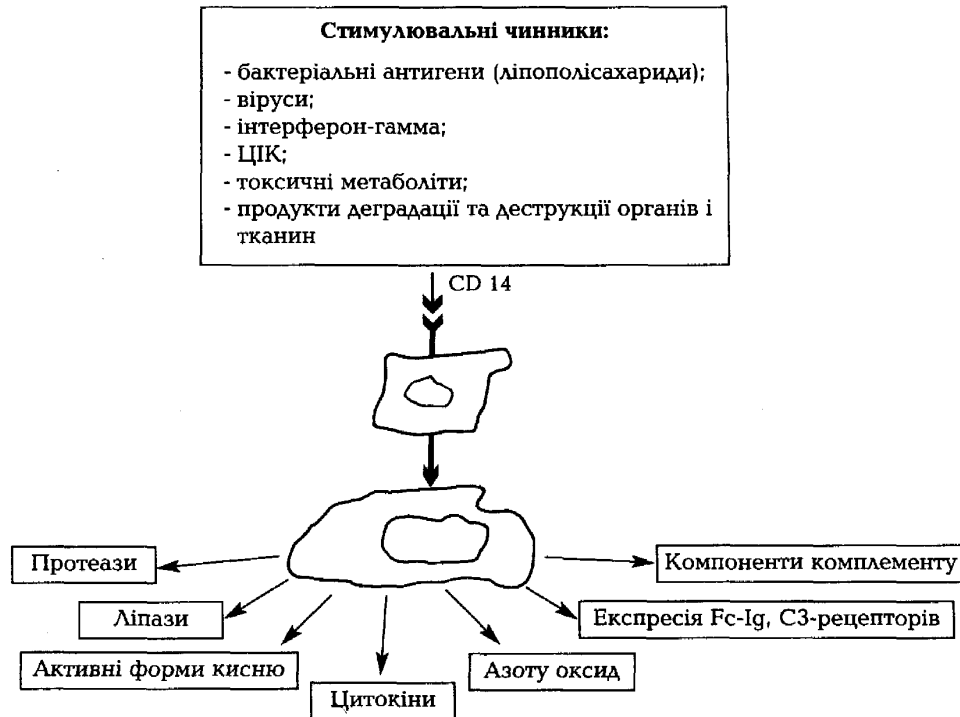


Рисунок. Активізація макрофагів (за А.О. Буєверовим)

пошкодження тканини зростає, генералізується і запалення. ІЛ-І починає виявлятися на системному рівні, через фракцію ІЛ-Ів. При цьому приєднуються інші механізми, за допомогою яких організм ще може пристосуватися до "нових" умов. Кількісне значення пристосування ще забезпечує його якість (якість життя). ІЛ-І, синтезований на периферії, тобто в місці зриву адаптації, стимулює синтез ІЛ-І, гліальними клітинами головного мозку, який є ізольованою системою регуляції, тому що ІЛ-І не проникає з кровоплинину в мозок і навпаки. Подальше передання активуючих та регуляторних сигналів органам дихання та клітинам імунної системи відбувається крізь нейральні зв'язки та синтез медіаторів в ділянці периферійних нервових закінчень. Таким чином, пул, синтезований в головному мозку ІЛ-І прямо не зв'язаний з пулом цього цитокіна на периферії, хоча один від одного дуже залежать. Надалі мозковий ІЛ-І діє на нейрони особливої зони попереднього в ділянці терморегуляційного центру, зменшуючи поріг чутливості до ендогенних пірогенів. Збільшення температури тіла активує синтез інтерферону та гуморальних чинників імунітету.

Діючи на нейрогуморальні зв'язки гіпофіз-гіпоталамічного вузла, ІЛ-І створює низку центральних ефектів, змінює поведінкові реакції, що досить характерно для загострення хронічного процесу. Цей факт може свідчити про те, що організм має на меті пристосування, кількісно та якісно змінюючи мікросередовище в зоні дизадаптації, реагує цілісно та поступово, перебуваючи в жорсто-

кому контролі ЦНС. Ця реакція не є специфічною, проте забезпечує життєдіяльність організму в цілому на певному етапі кількісно-якісних змін.

Можливо, під назвою "хронічний бронхіт" криються ті умови, в яких тільки перебудовуючи певним чином морфологію та функціонування тканин біологічна особа могла б існувати. Тому потрібно пам'ятати, що неправильно втручаючись у процес перебігу хронічного бронхіту медикаментозними засобами, можна зірвати адаптацію організму до умов, що виникли, не підозрюючи цього. Оскільки призначений лікарем препарат — це хімічна речовина, яка має свою просторову структуру, енергетичний заряд, то для клітин вона є новим чинником мікрооточення. Клітина починає реагувати на нього, змінюючи перебіг метаболічних та енергетичних процесів. Включаються механізми, які пристосовують клітину до цього подразника, і як неспецифічні, перекривають попередню дизадаптацію. Про ефективність і тривалість дії цього перекриття свідчить стан хворого після призначення лікарського засобу. Коли ж тих механізмів, що запустив перший препарат, недостатньо, клініка бронхіту розвивається далі, гинуть одні клітини, інші починають за допомогою ЦНС, ендокринної, імунної пристосовуватися до вже зовсім інших умов. Ми призначаємо інший препарат, який несе іншу будову і заряд, знову змінюємо мікросередовище клітини. Клітина знову на нього реагує створенням механізмів адаптації, що здатні (тим чином) перекрити дизадаптацію і запобігти їй. І так може тривати доти, доки стабілізується стан,

або доки з'являться ті якісно-кількісні зміни, в яких підтримування цілісності організму буде неможливим. Тоді єдиним захистом стане елімінація особи з обмеженням агресивних чинників зовнішнього середовища, для можливості існування виду.

На цьому прикладі простежується взаємодія рівня організації живого з організмом та видовим рівнем. У тих випадках, коли призначений лікарський засіб не змінював клініки ХБ, можна говорити про те, що механізми адаптації, запущені даним препаратом у клітині (до самого препарату), не спроможні були перекрити попередню дизадаптацію. Енергія витратилася, клітина виснажилася, а мікроочередження істотно не змінилися. В цьому разі система ІА-І існує як універсальний адаптаційний механізм, з одного боку, забезпечуючи нейроімунний зв'язок, з іншого, клітинне пристосування. Тому "ера" цитокінінової та антицитокінової терапії наближається. За всієї неоднозначності й складності трактування експериментальних та клінічних даних питання про майбутнє цитокінів як нових високоефективних імунотерапевтичних препаратів буде, безперечно, вирішене на їхню користь. Саме цей механізм і зумовлює потребу застосування антицитокінової терапії, яка з накопиченням експериментальних даних впевнено завойовує свої позиції. Очевидно, в клінічній практиці раціональне поєднання цитокінової та антицитокінової терапії, що ґрунтується на контролі цитокінового багажу в організмі хворого, може бути основою успішної імюнокоригувальної терапії.

А наші обмежені знання в галузі клітинної адаптації та нейроімунного формування цієї адаптації з мікросередовищем, короткий час життя цитокінінів; складність досягнення високої локальної концентрації; багаторазовість ін'єкцій для підтримання терапевтичної концентрації; плейотропність дії (лихоманка, діарея, втрата маси тіла, анемія, тромбоцитопенія, шок, кома, респіраторні розлади); видоспецифічність; відсутність прямої залежності доза — ефект; відсутність чіткої кореляції між фармакологічним тестуванням цитокінінів на тваринах та терапевтичним ефектом; важкість прогнозування та контролю реакції організму на цитокінінову терапію; непербачуваність віддалених наслідків не дають можливості впровадити метод в практичну медицину.

Виникає потреба уточнити ще таку ланку механізму запалення верхніх дихальних шляхів, яка має значення для уявлення про місцеве (локальне) запалення.

Пережесне спряження імюноглобулінів призводить до подальшої активації опасистих клітин, еозинофілів і вивільнення як попередніх, так і знову створених медіаторів, що впливають на клітини верхніх дихальних шляхів.

Інгібіція і переривання міжклітинних зв'язків на цьому рівні може здійснюватися кількома шляхами, зокрема й залученням препаратів класу ербісолу, кортикостероїдів, цитокінів на рівні рецепторного апарату епітеліальних, м'язових та інших клітин слизової оболонки бронхів.

Незважаючи на великий асортимент медичних препаратів пошук універсальних механізмів впливу на організм людини стає особливо актуальним в новому тисячолітті.

З цієї точки зору інтерес представляють препарати класу ербісол, що їх розробляють у науково-дослідницькому центрі "Ербіс" [8]. Увагу привертає оригінальний механізм дії, за яким вони активують впливають на контролюючі системи організму, що відповідають за пошук механізмів ліквідації патологічних змін у ньому. Запускається два види функціональних кілерів — N- і T-, відповідальних за знищення аномальних клітин і тканин.

N-кілери взаємодіють неспецифічно з усім, що зустрінуть. T-кілери знищують за командою тільки запрограмовану жертву, наприклад, ракову клітину або клітину-вірусносія.

У разі пошкодження органів й тканин з'являються так звані нові агенти, що активують кілери, які залучають на допомогу імунну систему. Ці антигени називаються "маркери фізіологічного стану клітини". Після відповідної обробки "маркери фізіологічного стану клітин" стали головним діючим початком лікувальних препаратів класу ербісол.

Саме це зумовлює їхню здатність впливати:

- на резерви систем, які контролюють внутрішню сталість організму; однією з таких систем є імунна, що точніше за інші знаходить осередок ураження без втручання ззовні та усуває патологічний процес і супутні захворювання;

- на комплекс патологічних станів, контроль над якими здійснює імунна система;

- на хворий орган і залишати практично інертним для здорових людей, не виключаючи побічної дії, отруєнь у разі тривалого призначення.

Можна впевнено зауважити, що за препаратами цієї групи — майбутнє. Такий вагомий внесок у медицину зробили українські вчені. Результати наукових досліджень запатентовані двома патентами в Україні (№ 2163, № 2164), Росії (№ 2041715, № 2041717), а також у 18 країнах світу міжнародними заявками РСТ/VA 93/00003 і РСТ/VA 93/00004.

Порушення, які виникають при хронічних обструктивних захворюваннях легень, зокрема й хронічному обструктивному бронхіті, можуть бути пов'язаними також зі зміною відношення тонуусу симпатичної та парасимпатичної іннервації. Таким чином, цей факт може виявлятися не тільки на рівні ЦНС, а й бути пов'язаним зі змінами співвідношення адрено- і холінорецепторів у бік переважання кількості холінергічних структур.

На увагу заслуговують препарати фірми "Берінгер Інгельхайм", які можуть забезпечувати як профілактику, так і лікування обструктивного синдрому.

Розроблення і виготовлення препаратів для лікування бронхолегеневих захворювань — найважливіша частина оздоровчої програми компанії "Берінгер Інгельхайм" як в Україні, так і в усьому світі.

З трьох препаратів, що найчастіше використовують лікарі, два — атровент і лазолван — призначають у пульмонології. Добре відомі нам беротек і беротек-100 протягом багатьох років належать до

найпопулярніших інгаляційних бронхолітиків. Препарати пізнішого покоління, такі, як беродуал, комбівен повністю відповідають вимогам до лікарських засобів, які призначають при обструктивних захворюваннях верхніх дихальних шляхів, особливо хронічного обструктивного бронхіту, як у зрілому, так і старечому віці.

До того ж не можна нехтувати інгаляційними протизапальними препаратами, особливо при гіперреактивності бронхів, астматичному бронхіті.

Інгаляційні кортикостероїди та препарати кромогліцевої кислоти є ліками першого ряду. Комбі-

нація препаратів кромогліцевої кислоти з β_2 -агоністами (дітек) ефективніша. Дітек володіє протизапальним, протекторним, бронхолітичним ефектом.

Таким чином, нині ми маємо можливість ефективно впливати на якість життя людини із захворюваннями органів дихання.

Тільки за глибокого системного вивчення механізмів адаптації та радикального сприйняття нових потужних антиадаптивних засобів можна створити умови для коректного високообізнаного підходу до лікування і вторинної профілактики всіх варіантів перебігу хронічного бронхіту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Беляков И.М.* Иммуная система слизистых // Иммунология.— 1997.— № 4.— С. 7—13.
2. *Буеверов А.О.* Иммунологические механизмы повреждения печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1998.— Т. 8, № 5.— С. 18—21.
3. *Бутаков А.А., Огонегов В.К.* Влияние рекомбинантного человеческого ИЛ-8 на функциональную активность фагоцитирующих клеток периферической крови здоровых индивидуумов in vitro // Иммунология.— 1997.— № 3.— С. 30—33.
4. *Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П.* Цитокины. Биологические и противовоспалительные свойства.— К.: Наукова думка, 1998.— 317 с.
5. *Ивашкин В.Т.* Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1998.— Т. 8, № 5.— С. 18—21.
6. *Кулаков В.В., Коробко А.Г.* Влияние некоторых цитокинов на цитостатическую и цитотоксическую функцию нейтрофилов периферической крови человека // Пульмонология.— 1997.— № 3.— С. 48—50.
7. *Павловский М.П., Чухлин С.М.* ИЛ-1, біологічні властивості і роль у патології людини // Acta Medica Leopoliensia.— 1999.— № 2.— С. 99—104.
8. *Николаенко А.Н.* Концептуальные подходы к разработке высокоэффективных лекарственных препаратов

нового поколения класса "Эрбисол" // Фармакологічний вісник, 1998.— № 6.— С. 69—74.

9. *Христич Т.М., Тодорико Л.Д.* Возможности фармакологической коррекции ербисолом нарушений морфофункционального stanu та катехоламинзв'язуючої функції еритроцитів при хронічних обструктивних захворюваннях легень у хворих похилого віку // Український пульмонологічний журнал.— 2000.— № 4.— С. 44—46.

10. *Curley P.J., McMahon M.J., Lancaster F. et al.* Reduction in circulating levels of CD4-positive lymphocytes in acute pancreatitis: relationship to endotoxin, interleukin 6 and disease severity // Br. J. Surg.— 1993.— Vol. 80.— P. 1312—1315.

11. *Dinarello Ch.A.* Strategies to prevent the effects of TNF, IL-1 and IL-8 // Interferons and Cytokines.— 1993.— 23.— P. 24—28.

12. *Gross V., Andus T.* Cytokines and synthesis of acute phase proteins // Inflammatory bowel diseases. Progress in basic research and clinical implications / Eds: H. Goebell, K. Ewe, H. Malchow, Ch. Koelbel.— Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.— 1991.— P. 164—170.

13. *Murakami M., Arm J.P., Aijten K.F.* Cytokine regulation of mast cell protease phenotype and arachidonic acid metabolism // Ann. N. Y. Ac. Sci.— 1994.— 744.— P. 84—106.

14. *Welbown R., Goldman G., Kobuk L. et al.* Interleukin-2 induces early multisystem organ edema mediated by neutrophils // Ann. Surg.— 1991.— 214.— P. 181—186.

СОВРЕМЕННЫЕ ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ О МЕХАНИЗМАХ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

Т.Н. Христич, О.В. Кулик, Л.Д. Тодорико, Т.И. Волощук

В обзоре литературы указана роль интерлейкина-1 в возникновении и прогрессировании хронического бронхита с учетом механизмов адаптации, компенсации и декомпенсации.

THE MODERN CONTROVERSIAL ISSUES IN THE MECHANISMS PROGRESSION OF CHRONIC BRONCHITIS

T.M. Khrystych, O.V. Kulyk, L.D. Todoriko, T.I. Volochyk

In the literature review the role of interleukin-1 in the origin and progression of chronic bronchitis has been indicated, taking into consideration the mechanisms of adaptation, compensation and decompensation.