

УДК 616.366-002-036.12+616.12-008.331.1]:612.017.1.

АКТИВАЦІЯ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6 ТА ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН α ПРИ ПОЄДНАННІ ХРОНІЧНОГО БЕЗКАМ'ЯНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

В.М. Хворостінка, О.М. Біловол, Л.Р. Боброннікова

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: хронічний безкам'яний холецистит, гіпертонічна хвороба, коморбідні захворювання, цитокіни, фактор некрозу пухлин α .

На сьогодні одним з найважливіших етіологічних чинників хронічного безкам'яного холециститу (ХБХ) вважають бактеріальну інфекцію [2, 6, 9, 10]. Запалення, що можливе в будь-якому органі чи навіть системі органів (хронічні тонзиліти, синусити, пародонтоз, гінгівіти, пієлонефрити, запалення сечової системи, аднексити, кишкові інфекції), зумовлює поступове проникнення інфекції в жовчний міхур (ЖМ) гематогенним, висхідним чи лімфогенним шляхом, стає причиною розвитку холециститу. Водночас вважається, що перебіг гіпертонічної хвороби (ГХ) має дві фази: для першої характерна залежність від реніну і резистентність до натрію хлориду на тлі вазоконстрикції внаслідок активації симпатичної нервової та ренін-ангіотензинової систем — артеріосклероз судин нирок супроводжується тубулоінтерстиціальним запаленням; другій фазі властива чутливість до натрію хлориду, об'єму рідини, що розвивається внаслідок прогресування тубулоінтерстиціального запалення та артеріосклерозу [1, 4, 8, 13].

Унаслідок значно широкого спектра руйнівних дій патологічного процесу у фазі яскраво вираженого тканинного дисметаболізму ініціюється механізм так званої імунзапальної активації, яка включає стимуляцію синтезу гуморальних медіаторів запалення — цитокінів (фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкінів-1 β , -4, -6) імункомпетентними клітинами. Ініціаторами синтезу цитокінів є вільні радикали, гіперпродукція яких спричинена ушкодженням і у стані гіпоксії міоцитами кісткових м'язів та судин, ендотеліоцитами, кардіоміоцитами. Основними ефектами цитокінів є пригнічення процесів біосинтезу білків і стимуляція апоптозу [3, 5, 7, 11, 16, 17].

Мета роботи — дослідження рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6 та ФНП- α при ХБХ з різними типами дискінезії жовчовивідних шляхів (ДЖВШ) та при ХБХ і коморбідному поєднанні ГХ II стадії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 285 хворих на ХБХ з різними типами ДЖВШ. Середній вік обстежених хворих становив $(41,07 \pm 4,60)$ року. Особи контрольної групи ($n = 20$) були максимально порівнянні за віком і статтю з обстеженими хворими, середній вік у групі контролю — $(39,92 \pm 3,90)$ року.

Усіх пацієнтів було розподілено на чотири групи: I група ($n = 45$) — хворі на ХБХ і ДЖВШ гіпертонічно-гіперкінетичного типу, II група ($n = 116$) — пацієнти з ХБХ і ДЖВШ змішаного типу, III група ($n = 44$) — хворі на ХБХ і ДЖВШ гіпотонічно-гіпокінетичного типу; IV група ($n = 80$) — хворі на ХБХ і ДЖВШ гіпотонічно-гіпокінетичного типу в поєднанні з ГХ II стадії.

Діагнози дискінезії ЖМ, ХБХ встановлено на підставі скарг хворого, даних об'єктивного дослідження, анамнезу та загальноприйнятого обстеження (клініко-інструментальні, ультразвукові, рентгенологічні, ендоскопічні, біохімічні та лабораторні методи досліджень) відповідно до рекомендацій В.А. Галкіна (1986).

Згідно з останніми рекомендаціями ВООЗ та European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines Committee (2007), а також на підставі скарг хворого, анамнезу захворювання, даних об'єктивного дослідження, лабораторних і інструментальних методів дослідження визначали категорію артеріальної гіпертензії. Стадії артеріальної гіпертензії встановлювали відповідно до класифікації ураження органів-мішеней (Доповідь Комітету експертів ВООЗ з артеріальної гіпертензії, 1996), рекомендованої Українським науковим товариством кардіологів (1999) і схваленої VI Конгресом кардіологів України (2000).

Для визначення ступеня запального процесу, характеру імунної відповіді при патології біліарної системи у хворих на ХБХ і ДЖВШ та в разі поєднання їх з ГХ досліджували рівні ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6 і ФНП- α .

Концентрацію цитокінів визначали твердофазним імуноферментним методом з використанням пероксидази хрому як індикаторного ферменту. Суть методу полягає в тому, що кон'югат пероксидази хрому зі стрептавідином, який має високу спорідненість з біотином, інкубують, промивають, вносять субстрат і вимірюють активність зв'язаної пероксидази з використанням автоматичного фотометра для мікро-планшетів. Рівні ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6 та ФНП- α визначали за допомогою спеціальних тест-систем ImmunoTech (Франція). Дослідження виконували за методиками виробника.

Статистичні розрахунки виконували на IBM PC за допомогою пакета прикладних програм Microsoft Excel, Statistica for Windows.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

У I групі хворих спостерігалось вірогідне ($P < 0,001$) підвищення порівняно з контролем рівня ІЛ-1 β на 70,17%, ІЛ-1 β — $(38,22 \pm 5,81)$ пг/мл; ІЛ-4 — $(43,18 \pm 4,52)$ пг/мл; на тлі підвищення ІЛ-4 — на 21,40% ($P < 0,05$) ІЛ-6 — $(19,04 \pm 3,10)$ пг/мл та ІЛ-6 на 80,14% ($P < 0,001$). Що стосується аналогічних показників у II групі хворих, то в пацієнтів виявлено достовірне ($P < 0,01$) підвищення рівня ІЛ-1 β порівняно з контролем на 54,79% та ІЛ-4 і ІЛ-6 на 42,70 та 42,54% відповідно. Для III групи було характерне вірогідне підвищення рівня інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-4 та ІЛ-6 порівняно з контролем на 75,93% ($P < 0,001$); 83,49 ($P < 0,001$) та 18,59% ($P < 0,05$) відповідно.

Слід зазначити, що в IV групі хворих на ХБХ з гіпотонічно-гіпокінетичною формою ДЖВШ та при коморбідному поєднанні ГХ II стадії також встановлено суттєве достовірне ($P < 0,001$) підвищення рівня ІЛ-1 β , ІЛ-4 та ІЛ-6 порівняно з контролем на $(62,69 ; 57,80$ та $89,70\%)$ відповідно.

Отже, патологічний стан біліарної системи при ХБХ з різними типами ДЖВШ та при ХБХ і коморбідному поєднанні ГХ призводить до активації системи цитокінів, а саме ІЛ-1 β , ІЛ-4 та ІЛ-6. При цьому також посилюється клітинна відповідь, тобто активізуються резервні ланки імунітету — як адекватна відповідь організму на запальні процеси.

Лейкоцити, які потрапляють у зону запалення через ендотелій, крім виконання своїх головних завдань — фагоцитозу, представлення антигену і продукції антитіл — також продукують запальні та протизапальні цитокіни і тому грають головну роль у взаємозв'язках між різними типами клітин, які беруть участь у запаленні [3, 5, 16, 17]. Клінічно це виявляється підвищенням температури тіла і більшою втомлюваністю хворого.

Як відомо, особливе місце в цитокіновому ланцюгу при запальних процесах відводиться саме поєднаній секреторній формі ІЛ-1 β та ІЛ-6, які переважно продукуються моноцитами. Останнє зумовлено широким спектром патофізіологічних ефектів цих медіаторів: індукцією синтезу гострофазових білків у печінці, посиленням експресії адгезивних молекул, стимуляцією вивільнення вазодепресорних простагландинів та індукцією синтезу азоту оксиду з ендотелію [11, 12, 14, 17].

Між діями ІЛ-6 та ІЛ-1 β є певний взаємовигідний синергізм. Більше того, частину ефектів ІЛ-1 β на імунну систему можна вважати дією ІЛ-6, продукція якого більшою мірою залежить від ІЛ-1 β (як відомо, ІЛ-1 β підвищує секрецію ІЛ-6) [7, 11, 16, 17].

Кореляційний аналіз засвідчив позитивний зв'язок між показниками рівнів інтерлейкінів ІЛ-6 та ІЛ-1 β у хворих на ХБХ з ГХ II ст. ($r = +0,624$, $P < 0,01$).

Стосовно значного підвищення рівня ІЛ-4 у хворих на ХБХ з ГХ II ст. та в інших групах порівняно з контролем можна зазначити, що протизапальний цитокінін ІЛ-4 пригнічує секрецію цитокінів моноцитарного походження ІЛ-6 та ІЛ-1 β . Крім того, як відомо, ІЛ-4 корегує цитотоксичність макрофагів і продукцію в макрофагах азоту оксиду — індукційною NO-синтазою, інгібує експресію молекул адгезії ендотелієм [3, 5, 7, 11, 12, 14, 16].

Комплексний статистичний аналіз дав змогу простежити такі середньогрупові кореляційні зв'язки між цими показниками: ІЛ-1 β \rightarrow ІЛ-4 та ІЛ-6 \rightarrow ІЛ-4 ($r = +0,423$, $P < 0,05$; $r = +0,442$, $P < 0,05$ відповідно).

У разі коморбідності ХБХ з ГХ II ст. одним з важливих агентів, що індують секрецію цитокінів, виступає ангіотензин II, концентрація якого підвищується при ГХ. Це пов'язано з надмірною активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих з артеріальною гіпертензією. Надлишкової активації останньої належить провідна роль у ремоделюванні міокарда та судинної стінки [1, 4].

Підвищення рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-6 на тлі надмірної активації ІЛ-4 у пацієнтів з ХБХ та ГХ свідчить про вагоме значення протизапального цитокіну ІЛ-4 в патогенезі ГХ.

У процесі дослідження виявлено варіаційну розбіжність між концентраціями ФНП- α у різних груп хворих на ХБХ з різними типами ДЖВШ та на ХБХ з коморбідним поєднанням ГХ II ст. В I і в II групах спостерігалось вірогідне підвищення рівня ФНП- α порівняно з контролем на 23,50 ($P < 0,05$) і 33,03% ($P < 0,05$) відповідно, у той час як підвищення ФНП- α в III і в IV групах було на 43,07 і 52,80% відповідно, мало достовірність ($P < 0,01$).

При ХБХ інфекція в ЖМ проникає або з великого кола кровообігу печінковою артерією, від якої відходить пупурна артерія, або лімфатичними шляхами з кишечника, статевої системи, печінкових і внутрішньопечінкових шляхів, або інфікування зумовлене недостатністю сфінктера Одді, шлунковою гіпосекрецією, процесами мальдигестії і мальабсорбції.

Дія цитокінів не визначається близьким тканиним оточенням тільки ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-6, а включає у запальну реакцію весь організм хворого і викликає так звану реакцію гострої фази, яка виявляється в експресії значної кількості лейкоцитів. Безумовно, в цьому випадку йдеться про невідрегульовану експресію ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6 та ФНП- α , що потребує якнайшвидшої терапевтичної корекції.

У IV групі хворих (ХБХ з гіпотонічно-гіпокінетичною формою ДЖВШ та поєднанням з ГХ) спостерігається найбільше абсолютне підвищення

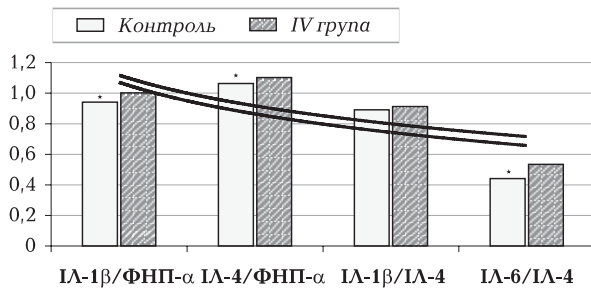


Рисунок. Логарифмічно-експоненціальний розподіл показників цитокинової мережі у хворих на ХБХ з ГХ та контролю

показника ФНП-α ($62,16 \pm 10,20$) пг/мл порівняно як з контролем ($P < 0,01$), так і з іншими групами.

Розподіл показників цитокинової мережі у хворих на ХБХ з ГХ II ст. та осіб контрольної групи наведено на рисунку.

Можна зазначити, що при ХБХ з коморбідним поєднанням ГХ II ст. підвищення показників IL-1β/ФНП-α, IL-4/ФНП-α та IL-6/IL-4 вказує на імунологічну нестабільність організму хворого. Негативні зміни, які відбуваються при ХБХ з ГХ II ст. сприяють активації фактору некрозу пухлин, а також факторів, що супроводжуються гіперплазією і гіпертрофією органів серцево-судинної системи при артеріальній гіпертензії. В цьому випадку функціонування органів і систем організму забезпечено балансом між ростом клітин та їх загибеллю.

Підвищення порівняно з контролем коефіцієнтів IL-1β/ФНП-α, IL-4/ФНП-α та IL-6/IL-4 на тлі патологічної активації ФНП-α у хворих з ХБХ при коморбідному поєднанні з ГХ II ст. треба розглядати як найбільш незалежний предиктор несприятливого прогнозу і можливого прискореного розвитку серцевої недостатності.

ВИСНОВКИ

Патологічний стан біліарної системи при ХБХ з різними типами ДЖВШ та при ХБХ і коморбідному поєднанні ГХ II ст. призводить до активації системи цитокінів. При цьому посилюється клітинна відповідь, тобто активізуються резервні ланки імунітету як адекватна відповідь організму на запальні процеси.

У хворих на ХБХ при поєднанні з ГХ II ст. кардіальне ушкодження високим артеріальним тиском активізує імунокомпетентні клітини — лімфоцити, макрофаги, які починають синтезувати надмірну кількість специфічних цитокінів (зокрема IL-1β, IL-4, IL-6, ФНП-α). При цьому підвищення рівнів IL-1β та IL-6 на тлі надмірної активності IL-4 свідчить про вагоме значення протизапального цитокіну IL-4 в патогенезі ГХ і участі IL-4 у механізмах ураження серцево-судинної системи.

При ХБХ з коморбідним поєднанням ГХ II ст. відбуваються негативні зміни співвідношень показників IL-1β/ФНП-α, IL-4/ФНП-α та IL-6/IL-4, на тлі патологічної активації ФНП-α, що вказує на імунологічну нестабільність організму хворого і потребує терапевтичної корекції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я., Кравченко Н.А. Роль ренин-ангіотензинової системи в ремоделиванні серця і судин // Укр. тер. журн.— 2005.— № 2.— С. 89—97.
2. Бабак О.Я., Кушнір І.Е. Сучасна фармакотерапія захворювань жовчного міхура та жовчовивідних шляхів: Методичні рекомендації.— Харків, 2000.— 32 с.
3. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокини. Біологічні та противоспалительні властивості.— К.: Наук. думка, 1998.— 317 с.
4. Кулішов С.К., Воробйов Є.О., Соломатина Л.В. Значення прозапальних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби // Укр. мед. часопис.— 2007.— № 4/60.— С. 53—55.
5. Маянский Н.А. Каспазозависимый механизм апоптоза нейтрофилов: апоптогенный эффект TNF-α // Иммунология.— 2002.— Т. 23, № 1.— С. 15—18.
6. Минущкин О.Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта.— М., 2004.— 23 с.
7. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология.— М.: Мир, 2000.— 581 с.
8. Туттов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) // Биохимия.— 2000.— № 4.— С. 3—10.
9. Хворостинка В.Н., Бобронникова Л.Р., Ильиченко И.А. Патогенетические механизмы хронических холециститов // Сучасна гастроентерол., гепатол.— 2004.— № 3 (18)— С. 32—34.
10. Циммерман Я.С. Хронический холецистит и хронический панкреатит.— Пермь: Пермск. гос. мед. академия, 2002.— 252 с.
11. Beales I.L.P. Letter: Effects of proinflammatory cytokines on acid secretion // Dig. Dis. Sci.— 2000.— Vol. 45, N 2.— P. 289.
12. Buczko W., Malinski T. Angiotensin II AT1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release // Circulation.— 2002.— Vol. 106.— P. 1722—1728.
13. Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B. et al. A unifying pathway for hypertension // Am. J. Hypertens.— 2005.— Vol. 18 (3)— P. 431—440.
14. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // Pharmacol Rev.— 2001.— Vol. 43, N 2.— P. 109—142.
15. Nakaki T. Physiological and clinical significance of NO (nitric oxide) — a review // Keio J. Med.— 2003.— N 43.— P. 15—26.
16. Oleksowicz L., Mrowiec Z., Zuckerman D. et al. Platelet activation induced by interleukin-6: evidence for a mechanism involving arachadonic acid metabolism // Thromb. Haemostasis.— 2001.— Vol. 72.— P. 302—308.
17. Woods A., Brull D.J., Humphries S.E., Montgomery H.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // Eur. Heart J.— 2000.— Vol. 21.— P. 1574—1583.

АКТИВАЦІЯ ІНТЕРЛЕЙКИНІВ ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6 І ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ α ПРИ СОЧЕТАННІ ХРОНІЧЕСКОГО БЕЗКАМЕННОГО ХОЛЕЦИСТИТА І ГІПЕРТОНІЧЕСКОЇ БОЛЕЗНІ

В.Н. Хворостинка, А.Н. Беловол, Л.Р. Бобронникова

Исследованы уровни цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α у больных с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) с разными типами дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) и с коморбидным сочетанием гипертонической болезни (ГБ). Установлено, что патологическое состояние билиарной системы при ХБХ с разными типами ДЖВП и с коморбидным сочетанием ГБ приводит к активации системы цитокинов, а именно ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α . При этом происходит усиление клеточного ответа, то есть активации резервных звеньев иммунитета – как адекватный ответ организма на воспалительные процессы. У больных с ХБХ и коморбидным сочетанием ГБ повышение показателей ИЛ-1 β /ФНО- α , ИЛ-4/ФНО- α и ИЛ-6/ИЛ-4 на фоне патологической активации ФНО- α указывает на иммунологическую нестабильность организма. Кардиальное повреждение высоким давлением активировывает иммунокомпетентные клетки – лимфоциты, макрофаги, которые начинают синтезировать избыточное количество специфических цитокинов (в частности ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α). При этом повышение уровней ИЛ-1 β и ИЛ-6 на фоне избыточной активации ИЛ-4 свидетельствует о роли противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в патогенезе ГБ и его участии в механизмах поражения сердечно-сосудистой системы.

THE ACTIVATION OF INTERLEUKIN IL-1 β , IL-4, IL-6 AND TNF-A AT COMBINATION OF CHRONIC NONCALCULOUS CHOLECYSTITIS AND ESSENTIAL HYPERTENSION

V.M. Chvorostinka, O.M. Bilovol, L.R. Bobronnikova

The investigation has been held for the levels of cytokines IL-1 β , IL-4, IL-6 and TNF- α in patients with chronic noncalculous cholecystitis (CNC) with the different types of biliary dyskinesia (BD) and comorbide II stage essential hypertension (EH). It has been established that pathological status of the billiary system at CNC with the different types of BD and comorbide EH results in the interleukin system activation, in particular of IL-1 β , IL-4, IL-6 and TNF- α . With this the enhancement of cellular response took place, i.e. the activation of the reserve immunity links as an adequate organism's response on the inflammatory processes. In the patients with CNC and comorbide EH the increase of indexes IL-1 β /TNF- α , IL-4/TNF- α and IL-6/IL-4 on the background the pathological TNF- α activation specifies on the organism immunological instability. The cardiac damage caused by the high pressure activates the immune competent cells- lymphocytes, macrophages which start to synthesize the excessive amount of specific cytokines (in particular IL-1 β , IL-4, IL-6 and TNF- α). Thus, increase of levels IL-1 β and IL-6, on the background the excessive activating interleukin IL-4 activation testifies about the weighty significance of the anti-inflammatory cytokine IL-4 in the EH pathogenesis and participation of IL-4 in the mechanisms of cardiovascular system damage.