

**ФОРМИРОВАНИЕ СИНДРОМА ПОЛИОРГАНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ****Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)**

Работа выполнена в рамках НИР Харьковско-го национального медицинского университета «Метаболічні механізми формування респіраторно-ренальної патології: діагностичні та прогностичні критерії, профілактика лікування», номер гос. реєстрації 0110U001806.

**Вступление.** В настоящее время хронические неинфекционные заболевания внутренних органов лидируют в статистических показателях, определяющих распространенность и смертность среди населения экономически развитых стран, в том числе и Украины [3,4,9]. Среди таких заболеваний большинство составляют болезни сердечно-сосудистой, пищеварительной и дыхательной систем. Другой проблемой, определяющей поиск механизмов их формирования и медицинской коррекции, является проблема мульти- и коморбидности. Это обусловлено тем, что монозоологический характер патологии встречается достаточно редко во врачебной практике. Пациент, обращающийся к врачу, имеет несколько одновременно протекающих заболеваний внутренних органов, что является основанием к исследованию общих патогенетических звеньев при таком сочетании, позволяет определить направление и объем лечебных мероприятий.

Среди таких коморбидных состояний особое место отводится хроническому обструктивному заболеванию легких (ХОЗЛ) и хроническому панкреатиту [6,7].

По данным ВОЗ в мире зарегистрировано более 210 млн. пациентов с ХОЗЛ. Данное обстоятельство связывают с увеличением числа лиц, злоупотребляющих курением: от табакокурения ежегодно умирает 5,4 млн. человек во всем мире, т.е. каждые 6 секунд табак уносит одну жизнь. Самый высокий уровень смертности от курения и его осложнений в мире зарегистрирован в России (340 тыс. смертей ежегодно). Высказано предположение, что если табакокурение будет распространяться с такой скоростью, то уже к 2030 году смертность увеличится до 10 млн. человек в год. Другим неблагоприятным фактором, провоцирующим и способствующим прогрессированию ХОЗЛ, является загрязнение окружающей среды катастрофическим нарастающим количеством транспорта [3,9,10,11].

Возникновение у больных с ХОЗЛ хронических заболеваний пищеварительного тракта, а именно хронического панкреатита, связывают не только с

наличием вредных привычек (табакокурение, злоупотребление алкоголем), но и частым и длительным использованием различных лекарственных препаратов, хронической персистенцией бактерий, действием вирусов, многие из которых обладают тропизмом к ткани поджелудочной железы [2,8,13]. Кроме того, показано, что любое хроническое заболевание приводит к повышенной нагрузке на иммунную систему, что проявляется развитием вторичного иммунодефицита и снижением реактивности организма [1,12,14].

Органом, принимающим активное участие в иммунном ответе, а также обеспечивающим тканевой и средовой гомеостаз является печень. Печень участвует в непосредственном ответе иммунной системы: наряду с макрофагами и В-лимфоцитами обеспечивает выработку термоллабильных белков, входящих в систему комплемента, а также других белков острой фазы [1,3]. Ее рассматривают в качестве «регулятора» иммуноглобулинов А и Е. Печень участвует в процессах гемопозеза; определяет систему гемокоагуляции (фибриноген, факторы протромбинового комплекса, сериновые протеиназы, витамин К), иммунную реактивность (купферовские клетки печеночной стромы) и ряд других жизненно-важных функций [1,3]. Такая мультифункциональность печени определяет ее место и роль в поддержании гомеостаза, участие в патогенезе многих заболеваний.

**Цель исследования:** оценить уровень органной регуляции иммунного потенциала печени у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОЗЛ) и хроническим панкреатитом.

**Объект и методы исследования.** Обследовано 79 больных ХОЗЛ с длительностью заболевания от 3 до 23 лет. Средний возраст больных составил  $48,7 \pm 7,4$  лет; преобладали мужчины - 57 (71,2%). Все больные были разделены на 2 группы: основная группа была представлена 54 пациентами, у которых ХОЗЛ сочетался с хроническим рецидивирующим панкреатитом. Во вторую группу (группа сопоставления) вошло 25 больных с изолированным ХОЗЛ. Обе группы были репрезентативны по возрасту, полу, длительности заболевания и методах лечения на предыдущих этапах, что позволило их сопоставить.

Показатели нормы были получены при обследовании 20 практически здоровых лиц, полностью идентичных по основным параметрам.

Диагноз ХОЗЛ и хронического панкреатита были установлены на предыдущих этапах ведения больных, при этом постановка ХОЗЛ учитывала состояние вентиляционного аппарата легких (спирографически), что позволяло определить стадию заболевания. Хронический панкреатит подтверждали опросом больных, данными анамнеза и инструментальных методов исследования (УЗИ). Эндокринную функцию поджелудочной железы оценивали по результатам биохимических (сахар крови, оценка теста толерантности к глюкозе при проведении стандартной пробы) исследований, экзокринную – путем определения эластазы-1 в кале.

Проведенное исследование дало возможность распределить больных с ХОЗЛ с учетом изменений функции внешнего дыхания: I стадия – 29 (36,7%), II стадия – 37 (46,8%), III стадия – 13 (16,5%) пациентов.

Хронический панкреатит у 5 больных (9,3%) сопровождался нарушением инкреторной функции поджелудочной железы (инсулинорезистентность) и у всех – экскреторной функции. При этом легкая стадия диагностирована у 31 (57,4%) пациента, средняя тяжесть экскреторной недостаточности – у 23 (42,6%) больных.

Больные с тяжелыми стадиями дыхательной и экскреторной недостаточности ПЖ, а также сахарным диабетом в исследование не включались.

Функцию печени оценивали по результатам «печеночных» проб – исследовали содержание аминоксфераз сыворотки крови, состояние пигментного обмена (общий билирубин и его фракции), протеинограмму, щелочную фосфатазу стандартными биохимическими методиками.

Определяли показатели системы комплемента – С3 и С5, сумму плазменных белков сыворотки крови (метод 50% гемолиза с перерасчетом по стандартному графику); содержание С-РБ иммуноферментным методом с использованием антител к С-РБ, которые были выделены из антисыворотки к С-РБ путем высаливания сульфатом аммония (стандартные иммунные системы «Протеиновый контур», С-Пб, Россия). Иммуноглобулины классов А и G определяли общепринятым методом радиальной иммунодиффузии в геле по Mancini et al. Расчет содержания их в периферической крови проводился путем сравнения полученного радиуса со стандартной логарифмической шкалой. Для определения иммуноглобулина класса Е использовался метод осаждения риванолом.

Показатели нормы биохимических и иммунологических показателей были получены при обследовании 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

Статистическая обработка результатов биохимических и иммунологических показателей проводилась на персональном компьютере с помощью лицензионных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0». Вычисляли средние значения (M), их

ошибки (m), коэффициент корреляции (r) и достоверность статистического показателя.

### Результаты исследований и их обсуждение.

Проведенные биохимические исследования показателей, входящих в т.н. «печеночные» пробы дали возможность констатировать, что при ХОЗЛ и его сочетании с хроническим панкреатитом наблюдаются некоторые изменения белковосинтетической функции печени. Так, активность аланинаминотрансферазы сыворотки крови превышала показатели нормы в среднем по группам в 1,5-1,8 раза при сохранении нормальных величин билирубина и его фракций.

Проведенное исследование показало, что выявленные изменения сопровождались умеренным увеличением органа: печень выступала из-под края реберной дуги на 1,5-2,0 см у 17 (31,5%) больных основной группы и 4 (16%) пациентов группы сравнения, что возможно является результатом повышения давления в малом круге кровообращения и/или развитием реактивного гепатита на фоне частого и длительного приема лекарственных препаратов.

Система комплемента по-разному реагировала у данных групп больных. Так, при изолированном ХОЗЛ было отмечено снижение как суммы ее компонентов (61,4±3,7 кМЕ/л при норме – 75,4±3,8 кМЕ/л), так и отдельных составляющих: уровень С3 составил 0,91±0,03 мг/л (контроль – 1,4±0,04 мг/л), а величина С5 – 54,2±3,1 мг/л, при норме – 64,7±3,2 мг/л. В тоже время, при сочетании ХОЗЛ и хронического панкреатита, данные показатели превышали контрольные величины и составили соответственно 83,1±3,1 кМЕ/л, 2,96±0,3 мг/л и 72,9±3,5 мг/л.

Если учесть тот факт, что активация системы комплемента наблюдается при хронической инфекции, то в ситуации сочетанной патологии четко прослеживается ее наличие.

Показатели С-реактивного белка, являющегося маркером поздней острофазовой реакции, превышали контроль в обеих группах, причем в основной – в 3,6 раза и в группе сравнения – в 2,7 раза.

Показатели гуморального специфического звена иммунитета у больных с ХОЗЛ и при его сочетании с хроническим панкреатитом изменяли свое значение при различных нозологических формах **(табл.)**. Так, уровень IgA у больных с ХОЗЛ достоверно снижался, что связано, по нашему мнению, с сохранением способности печени к поддержанию регуляторных механизмов [3], в то время как при присоединении хронического панкреатита эта функция печени угнетается. Этот же механизм, по видимому, опосредованно участвует в повышении уровня иммуноглобулина Е.

Повышение уровня иммуноглобулина G наблюдалось в обеих группах больных, что наряду с повышенным уровнем IgE, можно трактовать как высокую вероятность развития аутосенсibilизации при хроническом воспалении.

**Показатели гуморального иммунитета у обследованных лиц**

Исследуемые показатели (г/л)	Контрольная группа	Больные с ХОЗЛ	Больные с ХОЗЛ+ХП
IgA	3,18±0,12	1,1±0,1*	4,1±0,2*
IgE	1,2±0,1	2,5±0,2*	2,3±0,1*
IgG	12,3±0,10	17,9±0,3*	19,1±0,2*

**Примечание:** \* - при P<0,05 при сравнении с контролем.

Согласно данным литературы, у больных с ХОЗЛ печень теряет большинство своих регуляторных «рычагов», но при этом сохраняется способность к регуляции уровня IgA. В тоже время при ХОЗЛ, сопровождающейся поражением печени, последняя приобретает свойство ингибировать функциональную активность лейкоцитов, моноцитов и нейтрофилов [3]. Вовлечение в патологический процесс печени у этих больных приводит к органным сдвигам в регуляции иммунного потенциала.

Активация системы комплемента и изменения в специфическом и неспецифическом гуморальном звене иммунитета дают основание подтвердить хронический характер воспалительного процесса в организме и констатировать развитие аутоиммунитетизации.

Таким образом, у больных ХОЗЛ возникает синдром полиорганной дисрегуляции иммунной системы, одним из механизмов развития которого, является дисбаланс в регуляции иммунного потенциала печени. Присоединение хронического панкреатита

усугубляет данные нарушения, что может быть обусловлено дополнительной нагрузкой на орган как бактериальным агентом, так и токсическим воздействием лекарственных веществ.

**Выводы.** У больных хронической обструктивной болезнью легких наблюдаются изменения в иммунной системе, как следствие хронического воспалительного процесса. При этом одним из звеньев, реализующих органную дисрегуляцию иммунной системы, выступает печень.

Присоединение хронического панкреатита у таких больных усугубляет существующую гомеостатическую дисрегуляцию, усиливает иммунный дисбаланс, формируя, таким образом, синдром полиорганной дисрегуляции.

**Перспективы дальнейших исследований.** Перспективным направлением является изучение других патогенетических звеньев, участвующих в формировании синдрома полиорганной дисрегуляции у пациентов с сочетанным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита.

## Список литературы

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие / Г. Н. Дранник. – 4-е изд., доп. – К.: Полиграф плюс, 2010. – 547с.
2. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация / О.Н. Минушкин // Фарматека. – 2007. – № 2. – С. 53–56.
3. Травина Э.В. Влияние кадаверной крови из различных сосудистых регионов больных ХОЗЛ с различным индексом массы тела на функциональную (цитокинпродуцирующую) активность мононуклеарных лейкоцитов / Э.В. Травина, А.А. Хренов // Крымский терапевтический журнал. – 2010 - №2. – С. 166-171.
4. Фещенко Ю.И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких / Ю.И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2010. - №1. – С. 6.
5. Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми діагностики та терапії ХОЗЛ із супутньою патологією / Ю.І. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2009. - №2. – С. 6.
6. Христин Т.Н. Клинико-патогенетические особенности сочетания хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких / Т.Н. Христин, Л.Д. Кушнир // Укр. тер. журн.—2006.— № 1.— С. 62—63.
7. Христин Т.М. Патогенетичні механізми розвитку хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Т.М.Христин, Я.М. Телекі // Новини медицини та фармації. – 2008. – №239. – С. 99–100.
8. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология / Я.С. Циммерман -М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009.- С.358-387.
9. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / Е.И. Шмелев // Пульмонология. - 2007. - №2. - С.5-9.
10. Chatila W.M. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease / W.M. Chatila, B.M. Thomashow, O.A.Minai // Proc. Am. Thorac. Soc. - 2008. - Vol.5. - P.549-555.
11. Fabbri L.M. Complex chronic comorbidities of COPD / L.M. Fabbri, F.Luppi, B.Beghe et al. // Eur. Respir. J. - 2008. Vol.31. - P.204-212.
12. Fabbri L.M. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? / L.M.Fabbri, K.F.Rabe // Lancet. - 2007. - Vol.370. - P.797-9.
13. Molero Richard X. Chronic pancreatitis / Richard X. Molero // Gastroenterol. Hepatol. - 2008. - Vol. 31, Suppl. 4. - P. 76-82.
14. Wouters T. Systemic Inflammation in Asthma and COPD / T.Wouters, K.Reynaert, K. Dentener et al.. // Proc. Am. Thorac. Soc. - Vol 6. - 2009. - P.638-647.

УДК 616.36-092:612.24-007.272-036.12+616.37-002-036.12

### **ФОРМИРОВАНИЕ СИНДРОМА ПОЛИОРГАНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ**

**Железнякова Н.М., Пасиешвили Л.М.**

**Резюме.** У больных хроническим обструктивным заболеванием легких проведено изучение отдельных показателей иммунной системы: содержимое иммуноглобулинов классов А, Е и G, С-РБ, и показателей системы комплемента, определены их изменения, которые, вероятно, являются следствием хронического воспалительного процесса и повреждения печени. Присоединение хронического панкреатита у таких больных способствует формированию синдрома полиорганной дисрегуляции, составной вклад в который внесен привлечением к патологическому процессу печени.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, хронический панкреатит, печень, иммунная система, синдром полиорганной дисрегуляции.

УДК 616.36-092:612.24-007.272-036.12+616.37-002-036.12

### **ФОРМУВАННЯ СИНДРОМУ ПОЛІОРГАНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ Й ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ**

**Железнякова Н.М., Пасиешвили Л.М.**

**Резюме.** У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень проведено вивчення окремих показників імунної системи: вміст імуноглобулінів класів А, Е та G, С-РБ та показників системи комплементу та визначені їх зміни, які, ймовірно, є наслідком хронічного запального процесу та ушкодження печінки. Приєднання хронічного панкреатиту у таких хворих сприяє формуванню синдрому поліорганної дисрегуляції, складовий внесок в який внесено притягуванням до патологічного процесу печінки.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, печінка, імунна система, синдром полі органної дисрегуляції.

UDC 616.36-092:612.24-007.272-036.12+616.37-002-036.12

### **Polyorganic Disorders Syndrome Formation In Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease And Chronic Pancreatitis**

**Zhelezniakova N.M., Pasiyeshvili L.M.**

**Summary.** In patients with chronic obstructive pulmonary disease were studied selected indicators of immune system (the contents of the immunoglobulin classes A, E and G, CRP and complement system parameters) and determined their changes, which are probably the result of chronic inflammation and liver injury. Accession of chronic pancreatitis in these patients contributes to a polyorganic dysregulation syndrome, significant input in which gives involvement of the liver in the pathological process.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, liver, immune system, polyorganic dysregulation syndrome.

Стаття надійшла 1.12.2011 р.