

УДК 616.43; 616-008.9; 616.39

ІМУННІ МЕХАНІЗМИ ПРОГРЕСУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

Л.М.Пасієшвілі

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: метаболічний синдром, патогенез, імунні зміни, синдром ендотоксикозу

Рецидивуючий характер запального процесу при хронічній патології внутрішніх органів призводить до підвищеного навантаження на імунну систему, що проявляється формуванням вторинного імунодефіциту та зниженням реактивності організму. Обсяг і особливості імунних змін в кожному окремому випадку зумовлені низкою аспектів: характером патології, наявністю або відсутністю чужорідного антигену, генетичними чинниками імунологічної реактивності організму, обсягом і якістю проведеної терапії, вираженістю синдрому ендогенної інтоксикації [8].

Утворені ендотоксини є відповідальними за розвиток «метаболічного імунодефекту», тому що саме в результаті їх патогенного впливу порушуються процеси регуляції імунного гомеостазу, проліферації і метаболізму імунокомпетентних клітин, ауторегуляції імунної відповіді [5].

Синдром ендогенної інтоксикації в сучасній літературі розглядається як неспецифічний процес по більшості клінічних, біохімічних і імунологічних проявів, обумовлений невідповідністю між виробкою і ескрецією продуктів «нормального» і патологічного метаболізму [10]. За своєю суттю він є закономірним наслідком порушень мікроциркуляції, газообміну, процесів перекисного окиснення ліпідів, які призводять до накопичення в тканинах і біологічних рідинах продуктів тканинної деструкції і клітинних стресових медіаторів. Інтоксикаційний синдром - основний патологічний синдром, зустрічається практично при всіх

захворюваннях, і являє собою неспецифічну відповідь організму на наявність патології [4,10,13]. При цьому, незважаючи на його неспецифічність, різноманітність клінічних ситуацій, саме наявність супутньої патології додає даному синдрому індивідуальні, специфічні риси. Отже, вивчення механізмів формування синдрому ендогенної інтоксикації в умовах коморбідної патології є дуже актуальним [4].

Серед захворювань та станів, які доволі часто поєднуються між собою визначають так званий метаболічний синдром (МС), в якому передують ожиріння, артеріальна гіпертензія (АГ) та інсулінорезистентність (ІР) або цукровий діабет 2 типу. Кількість таких хворих дуже важко підрахувати, тому що багато з них не зареєстровано, або знаходиться під наглядом у лікарів вузького профілю – ендокринологів, кардіологів, терапевтів тощо. В той же час надаються приблизні дані щодо його розповсюдженості – 15-20% дорослого населення індустриальних країн [6]. Однак є доведеним, що понад 40% дорослого населення економічно розвинутих країн має надлишкову вагу або ожиріння [2]. За даними ВООЗ на теперішній час 1,5 млрд. осіб віком понад 30 років мають надлишкову вагу та 700 млн. - ожиріння. Відповідно даних міжнародної групи з ожиріння (IOTF) до 10 % дітей віком від 5 до 17 років мають надлишкову вагу або ожиріння, що складає біля 155 млн. осіб [9]. Серед них біля 30-45 млн. (2-3%) мають статуру, яка характерна для андроїдного ожиріння [11].

Американськими дослідниками доведено, що за останні 20 років кількість осіб з ожирінням віком від 6 до 18 років зростає майже вдвічі [12]. Російські дослідження показали, що ожиріння притаманне 8 % хлопчиків віком від 12 до 18 років та 10 % дівчат, причому 53% з них мають ознаки МС [3,7].

Наявність змін у вуглеводному обміні, які притаманні хворим на МС розглядають як наслідок генетичних, імунологічних, патофізіологічних та інших основ формування інсулінорезистентності та цукрового діабету. Провідною причиною інвалідізації означених хворих розглядають мікро- та

макросудинні ускладнення, які асоційовані з порушенням вуглеводного метаболізму та інших видів обміну [9]. На теперішній час спостерігається збільшення осіб на ЦД не тільки серед пацієнтів старших вікових груп, але й серед дітей раннього віку, підлітків та молоді. За даними IDF (Міжнародної федерації діабету) збільшується кількість хворих на ЦД 2 типу в сучасній дитячій популяції. Означені зміни тісно пов'язують з ожирінням, артеріальною гіпертензією та дисліпідемією, що дозволило вести мову про метаболічний синдром у дітей [7].

Таким чином, визначення механізмів формування МС у осіб молодших вікових груп може сприяти запобіганню формування ускладнень та покращенню якості життя хворих. В такому разі, **метою** нашої роботи було визначення ролі синдрому ендотоксикозу в механізмів прогресування метаболічного синдрому у хворих молодого віку.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом було 23 хворих віком від 19 до 29 років з проявами метаболічного синдрому, а саме, наявністю ожиріння, артеріальної гіпертензії та інсулінорезистентності (14 осіб) або ЦД 2 типу (9 хворих). Серед обстежених було 8 осіб жіночої статі та 15 чоловічої. Проявами МС були артеріальна гіпертензія, ІР або цукровий діабет та ожиріння різного ступеню вираженості.

Діагноз артеріальної гіпертензії (АГ) встановлювали на підставі рекомендацій Європейського товариства з гіпертензії (ACC/AHA/ESC) та відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ (2011 р.). З урахуванням наведених класифікацій в групі хворих на МС ГХ I ст. реєструвалася у 9 випадках (39,1%) та ГХ II ст. - у 14 хворих (60,9%).

Зміни у вуглеводному обміні підтверджували при проведенні стандартного тесту толерантності до глюкози та визначенні вмісту глікозилізованого гемоглобіну; у хворих на цукровий діабет визначали показники глікемічного та глюкозурічного профілю.

Індекс маси тіла (ІМТ) підраховували за формулою Кетле: $ІМТ = МТ(кг) / P(м^2)$. ІМТ в межах 18,5-24,9 кг/м² оцінювали як нормальний, 25-29,9 кг/м² - як надлишкову масу тіла, 30,0-34,9 кг/м² - як ожиріння 1 ступеня, 35,0-39,9 кг/м² - ожиріння 2 ступеня. Таким чином, серед обстежених хворих 7 пацієнтів мали ожиріння 1-го ступеню та 12 - другого.

Для оцінки розподілу жиру в організмі вираховували індекс талія/стегно (ІТС) за формулою: $ІТС = ОТ / ОС$, де ОТ - обвід талії (м), ОС - обвід стегон (м). Абдомінальний тип ожиріння діагностували при $ІТС > 0,85$ у жінок та $ІТС > 0,93$ у чоловіків. Такий тип ожиріння мало 17 осіб основної групи.

Контрольну групу складало 25 практично здорових осіб аналогічного віку та статі, що дозволило проводити порівняння вивчених показників.

Оцінку рівня ендогенної інтоксикації здійснювали методом лейколіколізу, при цьому визначали цитолітичну активність аутологічної сироватки крові по відношенню до власних лейкоцитів. Видалення фракції, яка містить середньорозмірні сполуки (10-200 нм), здійснювали методом фільтрації через фільтри [1]. Виразність синдрому ендотоксикозу оцінювали за рівнем молекул середньої маси (МСМ) шляхом осадження їх з плазми крові.

Проліферативну активність лімфоцитів периферичної крові оцінювали в реакції РБТЛ, при цьому використовували культури лімфоцитів: з фітогемагглютиніном (ФГА), ліпополісахаридом (ЛПС) і монокультуру без мітогену. Активність аутоімунних процесів - в реакції аутологічного розеткоутворення лімфоцитів з власними еритроцитами. Рівень аутоенсибілізації лімфоцитів відносно нормальних антигенів тканин людини визначали в РБТЛ з підрахунком кількості проліферуючих лімфоцитів на 100 клітин і відсотка проліферації. Визначення функціональної активності фагоцитуючих клітин периферичної крові проводилося в тесті відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест) - спонтанної і стимульованої ліпополісахаридом за методом В.Park.

Обробку отриманих результатів проводили базовими статистичними методами кореляційного аналізу з використанням програми Microsoft Office Excel.

Результати та їх обговорення. При проведенні дослідження було встановлено, що у хворих на метаболічний синдром відбувається збільшення вмісту молекул середньої маси (МСМ) до $(0,87 \pm 0,06)$ од. опт. щільності), що в 1,6 рази перевищує показники контролю ($t=2,281$, $p=0,033$). Такі зміни нами розглядалися як один з ланцюгів формування синдрому ендогенної інтоксикації. Треба відзначити, що ці зміни відбувалися за рахунок вірогідного збільшення гідрофобної фракції МСМ ($0,48 \pm 0,04$ од. опт. щільності), показники якої в 3,1 рази перевищували контрольні ($t=2,156$, $p=0,031$) на тлі збереження вмісту показників гідрофільної фракції.

Проведено вивчення вмісту МСМ з урахуванням змін у вуглеводному обміні (ІР або ЦД) та стадії гіпертонічної хвороби. Отримані результати не виявили достовірних ознак з урахуванням наданих показників. Однак визначали тенденцію до змін кількості МСМ при ожирінні: при збільшенні його стадії дані показники декілька перевищували результати, що були отримані в середньому по групі ($P > 0,5$).

Гідрофобна фракція пулу МСМ не є однорідною; до її складу входять фосфоліпіди, тригліцериди, холестерин, вільні жирні кислоти та інші молекули, які в плазмі крові знаходяться у вигляді комплексів з альбумінами і ліпопротеїнами низької щільності. При зв'язуванні МСМ з білками вони набувають властивості гаптенів, що ініціює їх поглинання імунокомпетентними клітинами. Доведено, що такі зміни забезпечують модулюючий вплив на імунну систему [5,10].

Встановлено, що з усього пулу МСМ саме гідрофобні продукти деградації білка мають найбільш значущу ушкоджуючу дію. Вони зв'язуються з мембранами клітин крові і внутрішньоклітинними білками та призводять до зміни їх структури, підвищення проникності мембран, інгібують ферментну активність. Значний вплив вони також оказують на

функціональну активність клітин, які приймають участь у фагоцитозі: призводять до декомпенсації їх функції, запобігають формуванню адекватної функціональної відповіді на мікробні антигени. Тобто, зміна активності внутрішньоклітинних мікробіцидних ферментів в цих клітинах обумовлює порушення процесів фагоцитозу, що, на пізніх стадіях захворювання збільшує прояви ендогенної інтоксикації. Це призводить до розвитку моноцитарної дисфункції, яка провокує порушення в системі презентації антигенів для імунокомпетентних клітин, тим самим забезпечує формування аутоімунних реакцій у таких хворих [10,13].

Наступним етапом роботи було дослідження функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів та моноцитів в НСТ-тесті у хворих з МС, що дало можливість встановити достовірне підвищення даних значень по відношенню до показників контролю (табл. 1). При цьому, спонтанний НСТ-тест відображає загальну фагоцитарну активність нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, в той час як індукований характеризує потенційну можливість активації кисневої фази фагоцитозу.

Таблиця 1.

Показники функціональної активності фагоцитуючих клітин в НСТ-тесті у хворих на метаболічним синдромом, (M±σ)

Показники, що вивчали	Хворі на МС (n=19)	Контрольна група (n=25)	Достовірність відмінностей*
Нейтрофільні гранулоцити			
Спонтанний НСТ-тест, %	19,8±0,6	10,3±0,2	t=4,556, p<0,001
Індукований НСТ-тест, %	9,4±0,5	12,7±0,3	t=4,286, p<0,001
Моноцити			
Спонтанний НСТ-тест, %	19,1±0,6	11,3±0,3	t=4,281, p<0,001
Індукований НСТ-	6,4±0,4	12,2±0,5	t=4,987,

тест, %			p<0,001
---------	--	--	---------

Примітка: * – достовірність відмінностей порівняно між хворими та показниками контролю

Якщо збільшення показників спонтанного НСТ-тесту розглядається як маркер зміни гомеостазу організму і порушення реактивності імунокомпетентних клітин, то знижені показники індукованого НСТ-тесту нейтрофілів і моноцитів свідчать про пролангацію фагоцитозу, що клінічно підтверджується тривалим торпідним перебігом фази загострення захворювання.

При вивченні можливих розбіжностей в активності фагоцитуючих клітин у хворих на МС в залежності від виразності порушень вуглеводного обміну, стадій ожиріння та АГ вірогідних змін не отримано.

При дослідженні функціональної активності Т-лімфоцитів у хворих на метаболічний синдром встановлено її зниження по відношенню до показників контролю на тлі істотного збільшення активності В-лімфоцитів (табл.2). При цьому встановлено підвищення основного імунорегуляторного коефіцієнта, що свідчить про формування аутоімунних процесів.

Таблиця 2.

Показники функціональної активності лімфоцитів у хворих на МС

Показники, що вивчали	Хворі на МС (n=19)	Контрольна група (n=25)	Достовірність відмінностей*
Стимуляція ФГА, %	28,9±1,4	42,23±2,57	t=4,281, p<0,001
Стимуляція ЛПС, %	18,6±0,8	11,35±0,57	t=4,162, p<0,001
Основний імунорегуляторний коефіцієнт (ОІРК)	1,9±0,1	1,40±0,05	t=4,678, p<0,001

Примітка: * – достовірність відмінностей порівняно між хворими на МС та здоровими особами

Отримані результати свідчать про те, що виражений дефіцит Т-лімфоцитів і зниження їх функціональної активності призводить до порушення механізмів регуляції як клітинних, так і гуморальних реакцій, що, в свою чергу, індукує втрату толерантності В-лімфоцитів до аутоантигенів. Означене обумовлює можливість розвитку аутоагресивних реакцій з підвищеною В-клітинною імунною відповіддю у вигляді гіперпродукції аутоантитіл [8]. Отже, недостатність супресорної функції Т-клітин і гіперактивність В-клітин по відношенню до аутоантигенів може стати причиною розвитку аутоімунних реакцій у даної категорії хворих.

Таким чином, для метаболічного синдрому в осіб молодого віку є характерним формування синдрому ендотоксикозу, тобто втягування до патологічного процесу імунної системи, зміни в якій забезпечують прогресування патології та її хронічний характер перебігу.

Висновки. Одним із лабораторних проявів метаболічного синдрому в хворих молодого віку є формування синдрому ендотоксикозу, що проявляється збільшенням кількості молекул середньої маси за рахунок її гідрофобної фракції, що забезпечує модулюючий вплив на імунну систему.

У хворих на МС реєструється збільшення показників спонтанного НСТ-тесту в нейтрофілах та моноцитах на тлі пригнічення індукованого. Тобто, у означених хворих відбувається порушення гомеостазу організму і реактивності імунокомпетентних клітин та стимулюється пролангація фагоцитозу, що обумовлює тривалий резистентний до терапії перебіг фази загострення захворювання.

У хворих молодого віку на МС формується дефіцит Т-лімфоцитів і зниження їх функціональної активності, що призводить до порушення механізмів регуляції клітинних і гуморальних реакцій. Одночасно відбувається втрата толерантності В-лімфоцитів до аутоантигенів, що забезпечує активацію аутоімунних процесів.

Література

1. Андрейчин М.А. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму / М.А.Андрейчин, М.Д.Бех, В.В.Дем'яненко тощо // Метод. рекомендації: МОЗ України, Київ,1998.- 31с.
2. Біловол О.М. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / О.М.Біловол, О.М.Ковальова, С.С.Попова, О.Б.Тверетінов // Тернопіль, ТДМУ, «Укрмедкнига»,2009.- 620 с.
3. Болотова Н.В. Особенности формирования метаболического синдрома у детей и подростков / Н.В.Болотова, С.А.Лабезников, А.П.Аверьянов // Педиатрия.-2007.-Т.86.-№3.- С.35-39.
4. Железнякова Н.М. Пути формирования синдрома эндогенной интоксикации у больных с коморбидным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита / Н.М.Железнякова // Вісник проблем біології і медицини.-2011.-№4.-С.89-91.
5. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы / И.Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии.-2009.-№2.-С.34-39.
6. Мудрицкая Т.Н. Артериальная гипертензия и метаболический синдром / Т.Н.Мудрицкая // Кримський терапевтичний журнал.-2009.-№1.- с.19-21.
7. Обуд Е.А. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: возможности диагностики, профилактики и лечения / Е.А.Одуд, О.В.Бородина, А.В.Тимофеев // Фарматека.-2006.-№8.-С.11-14.
8. Ройт А. Иммунология / А.Ройт, Дж.Бростофф, Д.Мейл //М., Мир,2000.- 592 с.
9. Сенаторова А.С. Сахарный диабет: от ребенка до взрослого / А.С.Сенаторова, Ю.И.Караченцов, Н.А.Кравчун и др. Харьков, 2009.-260 с.
10. Шано В.П. Синдром эндогенной интоксикации / В.П. Шано, Е.А. Кучер // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2011. - №1 (25). - С.35-41.
11. Lobstein T. IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health / T. Lobstein, L.Baur, R.Uauy // Obes. Rev.-2004.-N5.- p.4-104/
12. Wang Y. Worldwide trends in childhood overweight and obesity / Y.Wang, T. Lobstein // Int. J. of Pediatric Obesity.-2006.-Vol.2.- P.11-25.
- 13 . Cook R. Multiply organ dysfunction. Baseline and components scores / R.Cook, D.G.Cook, J.Tilley et al.// Crit. Care Med.-2007.-Vol.29.- №12.- P.2046-2050.

Иммунные механизмы прогрессирование метаболического

синдрома у лиц молодого возраста

Л.М.Пасиешвили

Показано, что развитие метаболического синдрома у лиц молодого возраста сопровождается формированием синдрома эндотоксикоза, одним из звеньев которого является увеличение молекул средней массы за счет ее гидрофобной фракции. Данные изменения обеспечивают их модулирующее влияние на иммунную систему. Одновременно регистрируются изменения фагоцитирующей активности нейтрофилов и моноцитов, что приводит к нарушению взаимодействия иммунокомпетентных клеток и, таким образом, обеспечивает длительный торпидный характер стадии обострения. Формирующийся дефицит и изменение функциональной активности Т-лимфоцитов сопровождается нарушением регуляции клеточных и гуморальных реакций иммунной системы, что обеспечивает бесконтрольную активацию аутоиммунных реакций.

Ключевые слова: метаболический синдром, патогенез, иммунные нарушения, синдром эндотоксикоза.