

© Железнякова Н. М.

УДК 616. 24-007. 272-036. 12-07-037:616. 37-002-036:12

Железнякова Н. М.

ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ СТАНУ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

Робота виконана в рамках НДР Харківського національного медичного університету «Метаболічні механізми формування респіраторно-ренальної патології: діагностичні та прогностичні критерії, профілактика, лікування», № державної реєстрації 0110U001806.

Вступ. На теперішній час роль імунної системи в розвитку як гострих, так і хронічних запальних процесів, є доведеною і незаперечною. Загальноприйнятим також є той факт, що будь-яке хронічне захворювання призводить до надмірного навантаження на імунну систему, і, в кінцевому підсумку, рано чи пізно, індукує формування вторинного імунодефіциту і зниження ефективності відповідних імунологічних реакцій організму [1,2].

Саме гуморальні фактори – різні цитокіни, імуноглобуліни (Ig), компоненти системи комплементу і ряд інших – забезпечують взаємодію імунокомпетентних клітинних елементів як циркулюючих в біологічних рідинах організму (лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів, нейтрофілів тощо), так і фіксованих (епітеліоцитів, ендотеліоцитів, фібробластів тощо) [1,3,8].

При цьому одну з провідних ролей відіграє група термолабільних плазмових білків – система комплементу, активація компонентів якої призводить до лізису мембран клітинних антигенів [4,5,7]. Дана система є однією з основних систем протеїнів природженого імунітету і серед її найбільш значущих біологічних ефектів відзначають: підвищення проникності капілярів, стимуляцію процесів фагоцитозу і хемотаксису, активацію гранулоцитів і макрофагів, опсонізацію, цитоліз, імунну адгезію, вивільнення біологічно активних амінів (гістаміну, брадікініну, серотоніну) з гранул тканинних базофілів, руйнування вірусів і уражених ними клітин, а також ряд інших не менш важливих феноменів [5,6,8,9].

Таким чином, ключова роль у реалізації запальних реакцій належить гуморальним факторам природного імунітету, які формуються у відповідності до загальних закономірностей імунної відповіді. У той же час коморбідний перебіг захворювань внутрішніх органів може вносити певні корективи в послідовність і вираженість цих реакцій, що, в свою чергу, може проявлятися посиленням клінічної симптоматики, більш швидким прогресом процесу і формуванням ранніх ускладнень.

Метою роботи було вивчення гуморального імунного статусу у хворих з коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та хронічного панкреатиту (ХП).

Об'єкт і методи дослідження. Під наглядом перебувало 122 хворих з ХОЗЛ. У 79 випадках мав місце поєднаний перебіг ХОЗЛ і хронічного панкреатиту – основна група. Середній вік пацієнтів з поєднаною патологією склав $44,2 \pm 5,7$ року, причому в групі переважали чоловіки (58 осіб – 73,4%). Група порівняння була представлена 43 хворими з ізолюваним перебігом ХОЗЛ у віці $43,9 \pm 4,9$ років, при цьому особи чоловічої статі були в більшості (31 пацієнт – 72,1%). Показники норми були отримані при обстеженні 20 практично здорових пацієнтів репрезентативних за статтю та віком.

Оцінку екскреторної функції підшлункової залози проводили шляхом визначення еластази-1 в калі з використанням тест-набіру ELISA («ScheBo Biotech AG», Німеччина). При цьому у 21 випадку була зареєстрована легка, а у 58 – середня ступінь тяжкості екскреторної недостатності органу.

Вміст імуноглобулінів основних класів – А, М, G – визначали методом радіальної імунодифузії в гелі по Mancini et al. Розрахунок їх в периферичній крові проводився шляхом порівняння отриманого радіусу зі стандартною логарифмічною шкалою. При визначенні імуноглобуліну класу Е використовувався метод осадження риванолом.

Стан системи комплементу оцінювали за вмістом її основних компонентів – C3 і C5, а також загальної суми комплементу методом 50% гемолізу з перерахунком за стандартним графіком.

Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) у сироватці крові хворих визначали методом, заснованим на здатності поліетиленгліколю з молекулярною масою 6000 Да при низьких концентраціях (3,5%) преципітувати імунні комплекси, вміст ЦІК виражали в умовних одиницях.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійних програм «Microsoft Excel» і «Statistica 6.0».

Результати досліджень та їх обговорення. У групі хворих з ізолюваним перебігом ХОЗЛ встановлено підвищення вмісту імуноглобулінів класу G і Е в порівнянні зі значеннями здорових осіб у 1,5 і 2,1

Таблиця 1

Вміст імуноглобулінів основних класів та циркулюючих імунних комплексів у обстежених хворих

Досліджувані показники	Група порівняння (n=43)	Основна група (n=79)	Контрольна група (n=20)
Імуноглобулін М, г/л	0,58±0,2*	2,34±0,23*	1,2±0,11
Імуноглобулін А, г/л	1,14±0,13*	4,15±0,34*	3,18±0,12
Імуноглобулін G, г/л	18,41±0,47*	17,71±0,52*	12,3±0,1
Імуноглобулін Е, г/л	2,48±0,29*	2,35±0,22*	1,2±0,1
ЦІК	0,32±0,04*	0,46±0,02*	0,12±0,07

Примітка: * – достовірність відмінностей по відношенню до показників здорових осіб ($p < 0,05$).

рази, на тлі значного зниження вмісту імуноглобулінів М і А щодо групи контролю в 2,1 і 2,8 рази відповідно. При цьому рівень ЦІК перевищував контрольні показники в 2,7 рази. Дослідження вмісту імуноглобулінів в сироватці крові у хворих основної групи – з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП – показало достовірне підвищення вмісту імуноглобулінів всіх досліджуваних класів щодо значень здорових осіб. При цьому рівень ЦІК перевищував контрольні значення в 3,8 разів (табл. 1).

Рівень IgA у хворих з ізольованим ХОЗЛ був достовірно нижче показників контролю, на відміну від пацієнтів основної групи, у яких відзначали його підвищення. Низький вміст IgA в групі порівняння, ймовірно, можна пояснити його підвищенням споживанням в умовах хронічного запального процесу в бронхо-легеневій системі, загострення якого обумовлені дією інфекційного агента.

На відміну від ізольованого ХОЗЛ, у хворих з коморбидною патологією зареєстровано підвищення вмісту IgA. Такі зміни можна пояснити додатковою активацією імунної системи, що є результатом залучення до патологічного процесу підшлункової залози, яка таким чином намагається створити «лінію оборони» у відповідь на появу інфекційного збудника в організмі. Однією з функцій даного імуноглобуліну є активація системи комплементу альтернативним шляхом та забезпечення захисту слизової оболонки органу від дії антигенів, які контактують з нею [1,2,3]. Тобто, підвищення IgA у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП обумовлює двосторонню ініціацію системи комплементу – як класичним, так і альтернативним шляхом – що проявляється надлишковою сумарною активністю комплементу і його основних компонентів – C3 і C5 – і може стати причиною залучення в патологічний процес органів-мішенів.

У хворих з поєднанням ХОЗЛ та ХП було зареєстровано підвищення вмісту IgM, що можна розглядати як результат розвитку аутоімунних процесів. Зменшення концентрації IgM у хворих з ізольованим ХОЗЛ, очевидно, пов'язано з активним його використанням у процесах формування ЦІК – вони є складовою частиною останніх.

Зареєстроване збільшення вмісту IgG в обох групах обстежених хворих свідчило про наявність хронічного запального процесу та активну участь даного класу імуноглобулінів у регуляції імунної відповіді. Адже саме IgG, окрім активної участі в імунних реакціях, володіє регуляторною функцією – за типом зворотного зв'язку впливає на активність інших імунологічних механізмів (гуморальних і клітинних), що обумовлює повноцінність імунної відповіді [1,2,3]. При цьому, одночасне підвищення рівня IgE в обох групах, на тлі збільшеного вмісту IgG, можна трактувати як високу ймовірність розвитку процесів аутосенсibilізації.

Деталізація отриманих результатів показала, що в групі хворих з поєднаною патологією дані показники не були однорідними, що дало поштовх до визначення залежності між вмістом імуноглобулінів та виразністю зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Так, у пацієнтів з легким ступенем екскреторної недостатності, у яких мала місце повна клінічна ремісія ХП, рівень імуноглобуліну М склав $2,15 \pm 0,07$ г/л. У той же час у хворих з помірною зовнішньосекреторною недостатністю з неповною клінічною ремісією ХП, даний показник був достовірно ($p < 0,05$) вищим та сягав рівня $2,57 \pm 0,16$ г/л (рис.). Аналогічні тенденції спостерігалися при поглибленому вивченні та інших показників в умовах коморбідних патологій. Тобто, стадія клінічної ремісії ХП не завжди корелює зі станом імунологічної ремісії, яка є більш інертною, а її показники дещо «затримуються» в часі.

При дослідженні активності комплементу сироватки крові та його компонентів C3 і C5 встановлено, що у хворих групи порівняння визначається зменшення його сумарної активності щодо контрольних показників в 1,2 рази. При цьому встановлено зниження вмісту компонентів комплементу C3 і C5 щодо значень здорових осіб у 1,5 і 1,2 рази відповідно. У той же час у хворих основної групи – з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП – було виявлено підвищення сумарної активності комплементу в порівнянні з

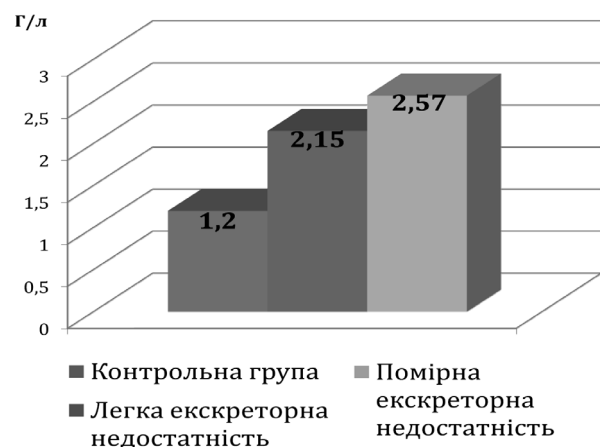


Рис. Вміст імуноглобуліну М у пацієнтів с ХОЗЛ і ХП, г/л.

Таблиця 2

Показники активності комплементу і деяких його фрагментів у обстежених хворих

Досліджувані показники	Група порівняння (n=43)	Основна група (n=79)	Контрольна група (n=20)
Комплемент (сумарна активність), МО/л	64,1±3,4*	87,2±2,65*	75,4±3,8
Комплемент (C3), г/л	0,96±0,02*	2,95±0,13*	1,4±0,04
Комплемент (C5), г/л	53,4±2,87*	75,7±2,32*	64,7±3,2

Примітка: * – достовірність відмінностей по відношенню до показників здорових осіб (p<0,05).

контрольними показниками, отриманими у здорових осіб в 1,2 рази, що також супроводжувалося достовірним підвищенням вмісту C3-і C5-фрагментів комплементу (табл. 2).

При поглибленому аналізі показників системи комплементу в основній групі виявлено, що за наявності легкого ступеня екскреторної недостатності підшлункової залози, яка супроводжувалася повноцінною клінічною ремісією ХП, сумарна активність комплементу складала 85,1±1,2 г/л. У той час як у пацієнтів з неповною клінічною ремісією ХП і помірною екскреторною недостатністю – 89,4±1,45 г/л (p<0,05). Аналогічні девіації спостерігалися і в концентраціях компонентів системи комплементу.

При порівняльному аналізі отриманих даних встановлено, що показники сумарної активності комплементу у хворих групи порівняння були знижені щодо значень основної групи в 1,4 рази (p<0,05). При цьому у хворих з коморбідним перебігом ХОЗЛ та ХП визначалося підвищення вмісту в периферичній крові C3 і C5 фрагментів комплементу, причому дані значення перевищували показники хворих з ізольованим ХОЗЛ в 3,1 і 1,4 рази відповідно. Зменшення сумарної активності показників системи комплементу у хворих на ХОЗЛ можливо було обумовлено пригніченням продукції її складових – C3 і C5, яке може виникати внаслідок значного споживання даних білків плазми на розвиток запальних реакцій при хронічній інфекції. Іншою можливою причиною даного явища може бути порушення синтезу та/або функціональна неповноцінність макрофагів, що є основними локальними продуцентами компонентів системи комплементу у вогнищі запалення [1,3].

Одночасно, у хворих з поєднанням ХОЗЛ та ХП відбувається активація системи комплементу, що, мабуть, є результатом розвитку процесів аутосенсibiliзації. По всій видимості, в умовах поєднаної патології активація системи комплементу здійснювалася не тільки класичним, але й альтернативним шляхом з первинною безпосередньою активацією C3. При цьому в якості ініціюючих факторів можна розглядати бактеріальні субстанції і віруси, що забезпечують її запуск, минаючи перші п'ять компонентів [1]. Такий двосторонній шлях активації системи комплементу характерний для

хронічної інфекції, особливо, в умовах домінування аутоімунних процесів. Таким чином, коморбідний перебіг ХОЗЛ і хронічного панкреатиту супроводжується значними порушеннями в імунній системі, результатом яких є виражена активація гуморального неспецифічного ланки імунітету і розвиток аутосенсibiliзації. Обидва ці фактори можна розглядати в якості предикторів прогресування захворювання і формування ускладнень.

Висновки. Активний запальний процес в бронхолегеневій системі у хворих на ХОЗЛ супроводжується девіаціями показників гуморального ланки імунітету, що проявляється змінами концентрації імуноглобулінів основних класів, ЦІК, сумарної активності комплементу та концентрації його фрагментів.

В умовах коморбідності ХОЗЛ та хронічного панкреатиту спостерігалось посилення даних змін у гуморальних реакціях, яке корелювало зі ступенем вираженості екскреторної недостатності підшлункової залози і можливо було результатом неповноцінної лабораторної ремісії хронічного панкреатиту. Такі зміни можуть призводити до розвитку аутоімунних процесів і накопичення антитіл до органів-мішеней з подальшим формуванням відповідних ускладнень, що дозволяє розглядати даний патологічний танDEM, як прогностично несприятливий.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямком є дослідження інших спільних патогенетичних ланок у хворих з коморбідністю ХОЗЛ та ХП і зіставлення отриманих результатів з представленими даними.

Література

- Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие / Г. Н. Дранник. – 4-е изд., доп. – К.: Полиграф плюс, 2010. – 552 с.
- Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія та алергологія / В. Є. Казмірчук, Л. В. Ковальчук. – Вінниця: Нова книга, 2006. – 526 с.
- Мейл Д. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д. Б. Рот, А. Ройт. – М.: Логосфера, 2007. – 556 с.
- Carroll M. V. Complement in health and disease / M. V. Carroll, R. B. Sim // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2011 – №63 (12) – P. 965-975.
- Chen M. The complement system in systemic autoimmune disease / M. Chen, M. R. Daha, C. G. Kallenberg // J. Autoimmun. – 2010. – №34 (3). – P. 276-86
- Daha N. A. Complement activation by (auto-) antibodies / N. A. Daha, N. K. Banda, A. Roos [et al.] // Mol. Immunol. – 2011. – №48 (14). – P. 1656-1665.
- Ehrnthal C. New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system / C. Ehrnthal, A. Ignatius, F. Gebhard, M. Huber-Lang // Mol. Med. – 2011. – №17 (3-4). – P. 317-329.

8. Shishido S. N. Humoral innate immune response and disease / S. N. Shishido, S. Varahan, K. Yuan [et al.] // Clin. Immunol. – 2012. – № 144 (2) – P. 142-158.
9. Trouw L. A. Role of complement in innate immunity and host defense / L. A. Trouw, M. R. Daha // Immunol. Lett. – 2010. – № 138 (1). – P. 35-37.

УДК 616. 24-007. 272-036. 12-07-037:616. 37-002-036:12

ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ СТАНУ ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Железнякова Н. М.

Резюме. У статті висвітлено зміни в показниках системи комплементу (сумарній активності, компонентах С3 та С5), імуноглобуліновому профілі, вмісті ЦІК у хворих хронічним обструктивним захворюванням легень і супутнім хронічним панкреатитом. Показані особливості формування гуморальної імунної відповіді в умовах коморбідної патології. Доведено, що наявність супутнього хронічного панкреатиту з екскреторною недостатністю підшлункової залози посилює зміни в даних показниках, що може бути пов'язане з високим ризиком розвитку ускладнень у даній категорії хворих і є прогностично несприятливим чинником.

Ключові слова: ХОЗЛ, хронічний панкреатит, екскреторна недостатність, система комплементу, імуноглобуліни, ЦІК.

УДК 616. 24-007. 272-036. 12-07-037:616. 37-002-036:12

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОСТОЯНИЯ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИМУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Железнякова Н. М.

Резюме. В статье освещены изменения в показателях системы комплемента (суммарной активности, компонентах С3 и С5), иммуноглобулиновом профиле, содержании ЦИК у больных хроническим обструктивным заболеванием легких и сопутствующим хроническим панкреатитом. Показаны особенности формирования гуморального иммунного ответа в условиях коморбидной патологии. Доказано, что наличие сопутствующего хронического панкреатита с экскреторной недостаточностью поджелудочной железы усугубляет изменения в данных показателях, что может быть связано с высоким риском развития осложнений у данной категории больных и является прогностически неблагоприятным фактором.

Ключевые слова: ХОЗЛ, хронический панкреатит, экскреторная недостаточность, система комплемента, иммуноглобулины, ЦИК.

UDC 616. 24-007. 272-036. 12-07-037:616. 37-002-036:12

Diagnostic and Prognostic Value of the State of Humoral Immunity in Patients with Combined Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Pancreatitis

Zhelezniakova N. M.

Abstract. For today the role of the immune system in the development of both acute and chronic inflammatory processes, is a proven and undeniable. It is generally admitted that any chronic disease leads to excessive load on the immune system, and, in the end induces formation of secondary immunodeficiency and reduces the effectiveness of immunological response reactions.

The aim of the present study was to estimate the state of humoral immunity in the comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic pancreatitis (CP).

Materials and methods. 122 patients with COPD were under monitoring, chronic pancreatitis was diagnosed in 79 of them, who composed the main group. A comparison group presented with 43 patients with isolated COPD. Indicators of norm were obtained after having examined 20 healthy patients.

Concentrations of immunoglobulins of different classes – A, M, G, E were determined by the method of radial immunodiffusion in gel by Mancini et al. In determining the immunoglobulin E we used method of sedimentation by rivanol.

State of the complement system was assessed by the method of 50% hemolysis with recalculation by a standard schedule. Circulating immune complexes (CIC) in serum of patients were determined by a method based on the ability of polyethyleneglycol with a molecular weight of 6000 Da at low concentrations precipitate immune complexes. Assessment of the excretory function of the pancreas was performed by determining the elastase-1 in feces. Statistical analysis of the results was performed using PC with licensed programs «Microsoft Excel» and «Statistica 6.0».

Results and discussion. In patients with isolated chronic obstructive pulmonary disease observed changes in the concentration of immunoglobulin of main classes: reduction of immunoglobulin M and A against the increase of immunoglobulin G and E. At the same time there is a decrease of the total complement activity and concentration of its fragments, with high content of the circulating immune complexes.

In case of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis the redistribution of emphasis in indicators of humoral immunity, which is manifested by increased content of circulating immune complexes and immunoglobulins all classes, with simultaneous hyperactivation of the complement system. Such deviations in the formation of humoral response in terms of comorbidity can initiate the development of autoimmune reactions and the accumulation of antibodies to target organs with subsequent formation of the relevant complications. It was also shown that the depth of pathological changes in parameters of humoral immunity is dependent on the degree of the excretory pancreatic insufficiency.

Conclusions. Active phase of COPD is accompanied by changes in concentrations of main immunoglobulin classes: reduction of immunoglobulins M and A against the increase of immunoglobulin G and E. Simultaneously there is a decrease of the total complement activity and concentration of its fragments, with elevated levels of CIC.

In conditions of comorbidity directionality of humoral immunity indicators has its own feature: activation of the complement system, elevation of main immunoglobulins classes levels and CIC. And, these changes depended on the degree of the excretory pancreatic insufficiency. Such changes may initiate the development of autoimmune processes and the accumulation of antibodies to target organs with subsequent formation of the relevant complications, which allows considering this pathological tandem as prognostically unfavorable.

Keywords: COPD, chronic pancreatitis, excretory insufficiency, complement system, immunoglobulins, CIC.

Рецензент – проф. Бойко М. Г.

Стаття надійшла 11. 06. 2014 р.