

Імунологічні аспекти коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного панкреатиту

Мета роботи — визначити шляхи реалізації автоімунних процесів у хворих із поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і хронічного панкреатиту (ХП).

Матеріали та методи. Вивчено особливості розвитку метаболічної інтоксикації і формування автоімунних реакцій у 79 хворих із ХОЗЛ і з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ХП.

Результати та обговорення. Наявність супутнього ХП посилювала вияви синдрому ендотоксикозу та дисбаланс механізмів регуляції клітинної та гуморальної ланки імунітету, що значно підвищує ризик розвитку автоімунних ускладнень.

Висновки. Супутній ХП у пацієнтів з ХОЗЛ слід розглядати як прогностично несприятливий чинник.

Ключові слова:

хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, ендотоксикоз, імунітет.

Персистентний характер запального процесу при хронічній патології внутрішніх органів призводить до підвищеного навантаження на імунну систему, що виявляється формуванням вторинного імунодефіциту та зниженням реактивних властивостей організму. Обсяг і особливості імунних змін у кожному окремому випадку зумовлені низкою аспектів: характером патології, наявністю або відсутністю чужорідного антигену, генетичними факторами імунологічної реактивності організму, обсягом і якістю проведеної терапії та виразністю синдрому ендогенної інтоксикації [1, 2, 4, 5]. Утворені ендотоксини відповідальні за розвиток «метаболічного імунодефекту», тому саме в результаті їх патогенного впливу порушуються процеси регуляції імунітету, проліферації та метаболізму імунокомпетентних клітин, авторегуляції імунної відповіді [2, 4, 5].

Синдром ендогенної інтоксикації за більшістю клінічних, біохімічних та імунологічних виявів у сучасній літературі розглядають як неспецифічний процес, зумовлений невідповідністю між синтезом і ексекрецією продуктів «нормального» та патологічного метаболізму [2, 3]. 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, що зустрічається практично при всіх захворюваннях і становить собою неспецифічну відповідь організму на наявність патології [2, 3]. При цьому, незважаючи на його неспецифічність, різноманітність клінічних ситуацій, саме наявність супутньої патології надає цьому синдро-



Н.М. Железнякова

Харківський національний медичний університет

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Железнякова Наталія Мерабівна
д. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини № 1

61022, м. Харків, просп. Леніна, 4
Тел. (050) 590-49-66
E-mail: nmz25@mail.ru

Стаття надійшла до редакції
5 травня 2014 р.

Таблиця 1. Показники функціональної активності лімфоцитів у РБТЛ в обстежених хворих

Досліджувані показники	Хворі на ХОЗЛ (n = 32)	Хворі на ХОЗЛ та ХП (n = 47)	Контрольна група (n = 20)
Стимуляція ФГА, %	35,67 ± 1,2*	29,44 ± 1,6**	42,23 ± 2,57
Стимуляція ЛПС, %	14,53 ± 1,1*	18,22 ± 0,9**	11,35 ± 0,57
ОІРК	1,57 ± 0,03*	1,68 ± 0,04**	1,40 ± 0,05

Примітка. Тут і далі $p < 0,05$: *порівняно з аналогічними показниками групи контролю; **порівняно з аналогічними показниками групи зіставлення.

Таблиця 2. Показники активності лімфоцитів в аутологічному розеткоутворенні в обстежених хворих

Досліджувані показники	Хворі на ХОЗЛ (n = 32)	Хворі на ХОЗЛ та ХП (n = 47)	Контрольна група (n = 20)
Спонтанна реакція, %	22,45 ± 0,97*	25,17 ± 0,84*/**	15,22 ± 0,89
Цільна аутологічна сироватка крові, %	50,9 ± 3,4*	61,7 ± 2,7*/**	20,2 ± 0,12
Альбумінова фракція, %	38,5 ± 2,3*	62,6 ± 2,7*/**	19,5 ± 0,85
Глобулінова фракція, %	52,8 ± 4,2*	68,9 ± 3,4*/**	12,2 ± 0,37
Фракція сполук середніх розмірів, %	56,8 ± 2,7*	48,7 ± 2,5*/**	15,2 ± 0,39

му індивідуальних, специфічних рис. Отже, вивчення механізмів формування синдрому ендогенної інтоксикації в умовах коморбідної патології є актуальним.

Робота виконана в рамках НДР Харківського національного медичного університету «Метаболічні механізми формування респіраторно-ренальної патології: діагностичні та прогностичні критерії, профілактика, лікування», номер державної реєстрації 0110U001806.

Мета роботи — визначити шляхи реалізації автоімунних процесів у хворих із поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і хронічного панкреатиту (ХП).

Матеріали та методи

Під наглядом перебувало 79 хворих на ХОЗЛ віком ($44,7 \pm 4,9$) року і з тривалістю анамнезу від 3 до 23 років. Серед обстежених превалювали пацієнти чоловічої статі — 58 (73,4 %) осіб. Основну групу склали 47 пацієнтів із ХОЗЛ, у яких на попередніх етапах лікування було діагностовано ХП із тривалістю анамнезу від 2 до 21 року. Група порівняння представлена 32 хворими з ізольованим перебігом ХОЗЛ. У контрольну групу ввійшли 20 практично здорових осіб аналогічного віку і статі. Проліферативну активність лімфоцитів периферичної крові оцінювали в реакції бласттрансформації (РБТЛ), при цьому використовували культури лімфоцитів: з фітогемаглютиніном (ФГА), ліпополісахаридом (ЛПС) і монокультуру без мітогену. Активність автоімунних процесів — у реакції аутологічного розеткоутворення лімфоцитів із власними еритроцитами. Виразність синдрому ендотоксикозу оцінювали за рівнем молекул середньої маси (МСМ) шляхом осадження їх з плазми крові. Рівень автосенсибілізації лімфо-

цитів відносно нормальних антигенів тканин людини визначали в РБТЛ з підрахунком кількості проліферативних лімфоцитів на 100 клітин і відсотка проліферації.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою ліцензійних програм «Microsoft Excel» і «Statistica 6.0».

Результати та обговорення

Під час дослідження функціональної активності лімфоцитів у РБТЛ встановлено значне зниження функціональної активності Т-лімфоцитів порівняно з показниками здорових осіб у хворих обох груп на тлі одночасного істотного збільшення активності В-лімфоцитів (табл. 1). Водночас виявлено вірогідне підвищення основного імунорегуляторного коефіцієнта (ОІРК), що свідчить про формування автоімунних процесів [2].

Отримані результати свідчать, що виражений дефіцит Т-лімфоцитів і зниження їх функціональної активності ініціює порушення механізмів регуляції як клітинних, так і гуморальних реакцій, що призводить до втрати толерантності В-лімфоцитів до аутоантигенів і зумовлює можливість розвитку аутоагресивних реакцій із підвищеною В-клітинною імунною відповіддю у вигляді гіперпродукції аутоантитіл [1, 4, 5]. Отже, недостатність супресорної функції Т-клітин і гіперактивність В-клітин щодо аутоантигенів може стати причиною розвитку автоімунних реакцій у цієї категорії хворих.

Під час дослідження активності лімфоцитів в аутологічному розеткоутворенні у хворих на ХОЗЛ зареєстровано значну пошкоджувальну дію цільної аутологічної сироватки крові щодо власних лейкоцитів (табл. 2). Дослідження активності різних фракцій сироватки крові, які транспортують токсини, показало, що пошкоджуваль-

Таблиця 3. Вміст МСМ та їх фракцій в обстежених хворих

Досліджувані показники	Хворі на ХОЗЛ (n = 32)	Хворі на ХОЗЛ та ХП (n = 47)	Контрольна група (n = 20)
МСМ (загальні), од. опт. щільності	0,73 ± 0,07*	0,89 ± 0,05*	0,56 ± 0,06
Гідрофобні, од. опт. щільності	0,39 ± 0,05*	0,57 ± 0,05*	0,14 ± 0,03
Гідрофільні, од. опт. щільності	0,34 ± 0,04*	0,32 ± 0,03*	0,42 ± 0,04

Таблиця 4. Показники проліферативної активності лімфоцитів за наявності деяких тканинних антигенів в обстежених хворих

Тканинні антигени	Хворі на ХОЗЛ (n = 32)	Хворі на ХОЗЛ та ХП (n = 47)	Контрольна група (n = 20)
Печінка, %	2,8 ± 0,35*	4,7 ± 0,37*#	1,34 ± 0,22
Легені, %	5,5 ± 0,39*	4,2 ± 0,43*#	1,67 ± 0,45
Міокард, %	5,9 ± 0,31*	6,8 ± 0,34*#	2,45 ± 0,22

на дія була притаманна всім фракціям, проте провідну роль відігравали глобулінова фракція і сполуки середніх розмірів (10–200 нм).

Підвищення рівня токсинів середніх розмірів і основних фракцій, що транспортують токсини, у хворих з ХОЗЛ розглядається як індикатор вираженості синдрому ендотоксикозу, що виник у результаті дестабілізації клітинних мембран. Висока активність цих фракцій, очевидно, зумовлена накопиченням у сироватці крові автоагресивних речовин прямої пошкоджувальної дії і молекул середньої маси.

У хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП також визначається підвищення показників цитолітичної активності аутологічної сироватки крові щодо власних лейкоцитів. Незважаючи на менш інтенсивне накопичення токсинів середніх розмірів, їх внесок у синдром ендогенної інтоксикації доволі значний. Дослідження активності різних речовин сироватки крові, які транспортують токсини, показало наявність значної пошкоджувальної дії переважно альбумінової і глобулінової фракцій сироватки крові. Такий перерозподіл активності фракцій, які транспортують токсини, порівняно з групою зіставлення свідчить про значну декомпенсацію токсинзв'язувальної здатності альбуміну й накопичення продуктів тканинної деструкції.

Проведене дослідження виявило у хворих з ізольованим перебігом ХОЗЛ підвищення вмісту МСМ до (0,73 ± 0,07) од. опт. щільності, що в 1,3 разу перевищує показники контролю та підтверджує розвиток синдрому ендогенної інтоксикації. Значну роль у його формуванні відіграло збільшення гідрофобної фракції МСМ, показники якої у 2,8 разу перевищували контрольні ($p < 0,05$) (табл. 3).

У пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП вміст МСМ склав (0,89 ± 0,05) од. опт. щіль-

ності, що в 1,6 разу перевищувало величини контролю ($p < 0,05$). При цьому також визначалося підвищення вмісту МСМ гідрофобної природи в 4,1 разу порівняно зі значеннями здорових осіб.

Склад гідрофобної фракції пулу МСМ неоднорідний і може бути представлений фосфоліпідами, холестерином, вільними жирними кислотами, тригліцеридами та іншими молекулами, які в плазмі крові в основному циркулюють у вигляді комплексів з альбумінами й ліпопротеїнами низької щільності [1, 3]. Зв'язування МСМ із білками надає їм властивості гаптенів, ініціюючи поглинання їх імунокомпетентними клітинами, що, у підсумку, справляє модулювальний вплив на імунну систему.

З усього пулу МСМ саме гідрофобні продукти деградації білка володіють найбільш значущою ушкоджувальною дією: зв'язуючись із мембранами клітин крові і внутрішньоклітинними білками, вони призводять до зміни їх структури, підвищення проникності мембран, інгібують ферментну активність. Значний вплив мають на функціональну активність фагоцитарних клітин: призводять до декомпенсації їх функцій, неспроможності формувати адекватну функціональну відповідь на мікробні антигени. Зміна активності внутрішньоклітинних мікробіцидних ферментів у цих клітинах зумовлює порушення процесів фагоцитозу, що на пізніших стадіях захворювання призводить до поглиблення ендогенної інтоксикації. При цьому розвивається моноцитарна дисфункція, яка стає причиною порушень у системі презентації антигенів для імунокомпетентних клітин, тим самим забезпечуючи формування автоімунних реакцій у цієї категорії хворих.

Висока активність лімфоцитів у спонтанній реакції відображала значний рівень автосенсибілізації лімфоцитів до власних антигенів, що

підтверджувалося під час вивчення їх проліферативної активності за наявності тканинних антигенів легень, печінки й міокарда (табл. 4).

При цьому, якщо у хворих на ХОЗЛ більшою мірою виявляється імуногенність за наявності антигенів легень і міокарда, то при коморбідності ХОЗЛ та ХП найбільш значущі показники встановлені щодо антигенів міокарда та печінки.

Висновки

У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень загострення патологічного процесу у бронхолегеневій системі призводило до вираженого дефіциту Т-лімфоцитів, зниження їх функціональної активності й недостатності супресорної функції, що ініціювало порушення механізмів регуляції клітинних і гуморальних ланок імунітету. Результатом таких девіацій була втрата толерантності В-лімфоцитів до автоантигенів, і, як наслідок, розвиток автоімунних реакцій у хворих обох груп. Однак в умовах коморбідності виразність цих змін значно посилювалася, що можна розглядати як один із додаткових чинників прогресування патології.

Хронічний рецидивний характер патологічного процесу у бронхах призводив до формування синдрому ендогенної інтоксикації, ступінь виразності якого значно посилювався в умовах приєднання хронічного панкреатиту. При цьому пошкоджувальна дія фракцій сироватки крові, які транспортують токсини, у хворих на ізольоване хронічне обструктивне захворювання ле-

гень більшою мірою була зумовлена пулом токсинів середніх розмірів і глобуліновою фракцією, підвищенням загального рівня МСМ та перерозподілом їх складників у бік збільшення гідрофобної фракції. Це, своєю чергою, зумовлювало пряме ураження імунокомпетентних клітин і, можливо, було причиною розвитку системного запального процесу.

При поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного панкреатиту провідна роль у формуванні синдрому ендотоксикозу відводилася глобуліновій та альбуміновій фракціям речовин сироватки крові, які транспортують токсини, та значному посиленню девіацій у складі молекул середньої маси. Такі зміни, очевидно, були пов'язані з декомпенсацією токсинів'язувальної здатності альбуміну, накопиченням автоагресивних речовин і продуктів тканинної деструкції, що значно підвищувало ризик формування автоімунних ускладнень у хворих із коморбідною патологією. Ця теза підтверджувалася результатами дослідження проліферативної активності лімфоцитів за наявності тканинних антигенів: в умовах коморбідності відзначалася достовірно вища імуногенність лімфоцитів до власних антигенів печінки й міокарда, що можна розглядати як предиктор ураження органів-мішеней.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямком є дослідження інших імунологічних девіацій у хворих із коморбідністю ХОЗЛ та ХП і зіставлення отриманих результатів із представленими даними.

Список літератури

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Пособие.— 4-е изд., доп.— К.: Полиграф плюс, 2010.— 552 с.
2. Черный В.И., Нестеренко А.Н. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики // Внутр. мед.— 2007.— № 3.— С. 25—38.

3. Шано В.П., Кучер Е.А. Синдром эндогенной интоксикации // Острые и неотложные состояния в практике врача.— 2011.— № 1 (25).— С. 35—41.
4. Danilova N. The evolution of adaptive immunity // Adv. Exp. Med. Biol.— 2012.— Vol. 738.— P. 218—235.
5. Shishido S.N., Varahan S., Yuan K., Li X., Fleming S.D. Humoral innate immune response and disease // Clin. Immunol.— 2012.— N 144 (2).— Vol. 142—158.

Н.М. Железнякова

Харьковский национальный медицинский университет

Иммунологические аспекты коморбидного течения хронического обструктивного заболевания легких и хронического панкреатита

Цель работы — определить пути реализации аутоиммунных процессов у больных с сочетанным течением хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и хронического панкреатита (ХП).

Материалы и методы. Изучены особенности развития метаболической интоксикации и формирования аутоиммунных реакций у 79 больных с ХОБЛ и с сочетанным течением ХОБЛ и ХП.

Результаты и обсуждение. Наличие сопутствующего ХП усиливало проявления синдрома эндотоксикоза и дисбаланс механизмов регуляции клеточного и гуморального звена иммунитета, что значительно повышает риск развития аутоиммунных осложнений.

Выводы. Сопутствующий ХП у пациентов с ХОБЛ следует рассматривать как прогностически неблагоприятный фактор.

Ключевые слова: ХОЗЛ, хронический панкреатит, эндотоксикоз, иммунитет.

N.M. Zhelezniakova

Kharkiv National Medical University

Immunological aspects of comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis

Objective. To identify ways to implement the autoimmune process in patients with combined course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic pancreatitis (CP).

Materials and methods. The study has been held for the peculiarities of the development of metabolic intoxication and formation of auto immune reactions in 79 patients with COPD and with combined course of COPD and CP.

Results and discussion. The presence of concomitant CP exacerbates the syndrome of endogenous intoxication and the imbalance of regulatory mechanisms of both cellular and humoral immunity, which significantly increases the risk of autoimmune complications.

Conclusions. This fact allows us to consider the presence of concomitant CP in patients with COPD as unfavorable prognostic factor.

Key words: COPD, chronic pancreatitis, endotoxycosis, immunity.