

Імунологічні аспекти коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного панкреатиту

Н. М. Желєзнякова

Харківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, ендотоксикоз, імунітет, коморбідність

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 імунорезу, проліферації та метаболізму імунокомпетентних клітин, автoreгуляції 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 ескрецією 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 синдрому 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 провалювали 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 лімфоцитів (РБТЛ), при цьому використовували культури лімфоцитів з фітогемаглютиніном (ФГА), ліпополісахаридом (ЛПС) і монокультуру без мітогену. Активність автоімунних процесів — у реакції аутологічного розкоутворення лімфоцитів із власними еритроцитами. Виразність синдрому ендотоксикозу оцінювали за рівнем молекул середньої маси (МСМ) шляхом осадження їх з плазми крові. Рівень автосенсибілізації лімфоцитів 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 автологічному розеткоутворенні у хворих на ХОЗЛ зареєстровано значну пошкоджувальну дію цільної автологічної сироватки крові щодо власних лейкоцитів (табл. 2). Дослідження ак-

тивності різних фракцій сироватки крові, які транспортують токсини, показало, що пошкоджувальна дія була притаманна всім фракціям, проте провідну роль відігравали глобулінова фракція і сполуки середніх розмірів (10–200 нм).

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 ± 1,20*	29,44 ± 1,60*/**	42,23 ± 2,57
Стимуляція ЛПС, %	14,53 ± 1,10*	18,22 ± 0,90*/**	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 автологічному 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 автологічна сироватка крові, %	50,90 ± 3,40*	61,70 ± 2,70*/**	20,20 ± 0,12
Альбумінова фракція, %	38,50 ± 2,30*	62,60 ± 2,70*/**	19,50 ± 0,85
Глобулінова фракція, %	52,80 ± 4,20*	68,90 ± 3,40*/**	12,20 ± 0,37
Фракція сполук середніх розмірів, %	56,80 ± 2,70*	48,70 ± 2,50*/**	15,20 ± 0,39

Підвищення рівня токсинів середніх розмірів і основних фракцій, що транспортують токсини, у хворих на 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 МСМ.

У хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП також визначається підвищення показників цитолітичної активності автологічної 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 токсинів'язувальної здатності альбуміну та 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 рази перевищує показники контролю та підтверджує розвиток синдрому ендогенної інтоксикації. Значну роль у його формуванні відіграло збільшення гідрофобної фракції МСМ, показники якої у 2,8 рази перевищували контрольні ($p < 0,05$) (табл. 3).

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

У пацієнтів з поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП вміст МСМ становив (0,89 ± 0,05) од. опт. щільності, що в 1,6 рази перевищувало величини контролю ($p < 0,05$).

При цьому також визначалося підвищення вмісту МСМ гідрофобної природи в 4,1 рази порівняно зі значеннями в здорових осіб.

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

зводять до декомпенсації їх функції, 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 аутоімунних 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 та міокарда (табл. 4).

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, %	2,80 ± 0,35*	4,70 ± 0,37**»	1,34 ± 0,22
Легені, %	5,50 ± 0,39*	4,20 ± 0,43**»	1,67 ± 0,45
Міокард, %	5,90 ± 0,31*	6,80 ± 0,34**	2,45 ± 0,22

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 ХОЗЛ загострення патологічного процесу у бронхолегеневій системі призводило до вираженого дефіциту Т-лімфоцитів, зниження їх функціональної активності та недостатності супресорної функції, що ініціювало порушення механізмів регуляції клітинних і гуморальних ланок імунітету. Результатом таких девіацій була втрата толерантності В-лімфоцитів до аутоантигенів і, як наслідок, розвиток аутоімунних 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 ХП. При цьому пошкоджувальна дія фракцій сироватки крові, які транспортують токсини, у хворих на ізольоване ХОЗЛ 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 ХОЗЛ та ХП провідна роль у формуванні синдрому ендотоксикозу відводилася глобуліновій та альбуміновій фракціям речовин сироватки крові, які транспортують токсини, та значному посиленню девіацій у складі МСМ. Такі зміни, очевидно, були пов'язані з декомпен-

сацією токсинзв'язувальної здатності альбуміну, накопиченням аутоагресивних речовин і продуктів тканинної деструкції, що значно підвищувало ризик формування аутоімунних 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.

Література:

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие / Г. Н. Дранник. — 4-е изд.; доп. — К.: Полиграф плюс, 2010. — 552 с.
2. Черный В. И. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики / В. И. Черный, А. Н. Нестеренко // Внутр. мед. — 2007. — № 3. — С. 25–38.
3. Шано В. П. Синдром эндогенной интоксикации / В. П. Шано, Е. А. Кучер // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2011. — № 1. — С. 35–41.
4. Danilova N. The evolution of adaptive immunity / N. Danilova // Adv. Exp. Med. Biol. — 2012. — Vol. 738. — P. 218–235.
5. Humoral innate immune response and disease / S. N. Shishido, S. Varahan, K. Yuan [et al.] // Clin. Immunol. — 2012. — Vol. 144, No 2. — P. 142–158.

УДК 616.24-007.272-036.12-092:616.37-002

UA **Імунологічні аспекти коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного панкреатиту**

Н. М. Желєзнякова

Харківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, ендотоксикоз, імунітет, коморбідність

Мета роботи — визначити шляхи реалізації аутоімунних 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 аутоімунних реакцій у 79 хворих на 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 аутоімунних ускладнень.

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

УДК 616.24-007.272-036.12-092:616.37-002

RU **Иммунологические аспекты коморбидного течения хронического обструктивного заболевания легких и хронического панкреатита**

Н. М. Железнякова

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, хронический панкреатит, эндотоксикоз, иммунитет, коморбидность

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 ХОЗЛ и с сочетанным течением ХОЗЛ 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 ХОЗЛ следует рассматривать как прогностически неблагоприятный фактор.

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

N. M. Zhelezniakova

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, endotoxycosis, immunity, comorbidity

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 autoimmune 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.