

the endothelium. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27:587–602.

38. Pierangeli SS, Colden-Stanfield M, Liu X, Barker JH, Anderson GL, Harris EN. Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and in vivo. *Circulation.* 1999;99:1997–2002.
39. Fischetti F, Durigutto P, Pellis V, Debeus A, Macor P, Bulla R, Bossi F, Ziller F, Sblattero D, Meroni P, Tedesco F. Thrombus formation induced by antibodies to beta2-glycoprotein I is complement dependent and requires a priming factor. *Blood.* 2005;106:2340–2346.
40. Redecha P, Tilley R, Tencati M, Salmon JE, Kirchhofer D, Mackman N, Girardi G. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody induced fetal injury. *Blood.* 2007;110:2423–2431.
41. Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, Liu X, Espinola RG, Salmon J. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2120–2124.
42. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 1030-1035.

РЕЗЮМЕ

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ

Чернишов А.В., Андрейченко С.В., Талько В.В.

В оглядовій статті наведені сучасні дані, що стосуються можливих механізмів розвитку антифосфоліпідного синдрому. Розглядаються варіанти шкідливого впливу патологічних антифосфоліпідних антитіл на основні регуляторні системи організму, зокрема на систему комплементу. Надається уявлення про можливу роль взаємодії антифосфоліпідних антитіл і механізмів розвитку запалення, що є властивим для організму.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, антифосфоліпідні антитіла, патогенез

SUMMARY

PATHOGENIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Chernyshov A.V., Andreychenko S.V., Talko V.V.

Contemporary data about possible mechanisms of development of antiphospholipid syndrome are presented in the review. Possible variants of harmful influence of antiphospholipid antibodies on the main regulatory body systems, especially on complement system are described. Possible role of interrelations between antiphospholipid antibodies and mechanisms of inflammation in the body is discussed.

Key words: antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, pathogenic mechanisms

УДК: 612.397-81+616.127-005.8:577.17

ДИСЛІПІДЕМІЯ ТА ІМУННИЙ СТАТУС У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНІМ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

*Н.Г.БИЧКОВА, С.А.БИЧКОВА**

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

*Українська військова медична академія

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це хронічне дифузне прогресуюче неалергічне запалення бронхів, обумовлене довготривалим подразненням та запаленням слизової оболонки бронхіального дерева, що веде до прогресуючого порушення легеневої вентиляції та газообміну за обструктивним типом [1]. Відповідно до нових подань про патогенез ХОЗЛ, зменшення прохідності дихальних шляхів пов'язане з їхньою запальною відповіддю на вплив факторів ризику, що надалі призводить до мукоциліарної дисфункції, структурних змін у бронхах і в паренхімі легенів, а також до системних проявів захворювання [2]. У цьому контексті ХОЗЛ розглядають як системну патологію з підвищеним рівнем циркулюючих про-

запальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α) та інтерлейкін-8 (ІЛ-8) [3]. Ці та інші медіатори, можливо, відповідальні за хронічний катаболічний стан, що, зрештою, призводить до таких системних ефектів, як втрата ваги, м'язової маси, дисфункції й порушення метаболізму кістякових м'язів, остеопорозу, порушення з боку серцево-судинної й нервової систем.

Якщо ХОЗЛ є глобальною соціально-медичною проблемою в пульмонології, то метаболічний синдром (МС) – це стан, що характеризується найбільш високим ризиком розвитку потенційно фатальних ускладнень, в т.ч. з боку серцево-судинної системи [4]. Таке розуміння перебігу МС пов'язане з тим, що у таких пацієнтів уражен-

ня органів-мішеней сягають максимальної вираженості. Це стосується, в першу чергу, розвитку гіпертрофії міокарду лівого шлуночка, а також ураження нирок, дисфункції ендотелію та проявів системного імунного запалення. Багатоцентрове проспективне дослідження ЕССО – показало, що МС у пацієнтів із ХОЗЛ виявляють досить часто, при цьому він асоціюється з менш важким перебігом основного захворювання, проте підвищує ризик серцево-судинної патології. Поєднання ХОЗЛ та МС, з одного боку, зменшує у пацієнта на пізніх стадіях катаболічні порушення, м'язову дистрофію, проте з іншого – значно збільшує прояви системного імунного запалення, прояви атеросклерозу та ризик фатальних ускладнень з боку серцево-судинної системи. Встановлена висока кореляція між збільшенням частоти та тривалості загострень ХОЗЛ та наявністю МС. Системне запалення, яке індукується підвищеною продукцією цитокінів, може бути спільним ланцюгом патогенезу обох захворювань.

За даними великої кількості досліджень наявність у пацієнтів з МС дисліпідемії та атеросклерозу обумовлює специфічні зміни в імунній системі, оскільки за останні роки накопичено велику кількість даних про участь імунних механізмів в патогенезі атеросклерозу та запропоновані так звані імунні теорії атерогенезу [5]. Дослідження показників ліпідного обміну у пацієнтів із МС показало, що найбільш часто зустрічаються II а та II б типи гіперліпідемій (ГЛП). Слід зазначити, що саме II тип ГЛП є найбільш атерогенним та клінічно у більш ранні терміни проявляється розвитком атеросклерозу.

Мета роботи - оцінити показники клітинного та гуморального імунітету у хворих на ХОЗЛ із супутнім МС залежно від типу ГЛП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 116 хворих чоловічої статі, середній вік яких становив 51,3±4,2 роки. В 1 групу увійшли 62 хворих із ХОЗЛ II стадії у фазу ремісії, ознаками МС та ГЛП IIa (підвищеним вмістом загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності), 2 групу склали 54 пацієнти із ХОЗЛ II стадії, ознаками МС та ГЛП IIb (підвищенням вмісту загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів). Контрольну групу склали 30 здорових осіб, співставлюваних за віком та статтю. Для виконання даного дослідження були відібрані пацієнти з II стадією ХОЗЛ у фазі ремісії. Діагноз ХОЗЛ встановлювали згідно до Наказу №128 МОЗ України [6]. Метаболічний синдром встановлювали за критеріями IDF, 2005 [7]. Тип ГЛП визначали за класифікацією ВООЗ, 1970. Вміст основних та активованих популяцій та субпопуляцій лімфоцитів вивчали непрямим імунофлюоресцентним методом за допомогою моноклональних антитіл. Сироватковий вміст цитокінів визначали імуноферментним методом за допомогою сертифікованих в Україні наборів "Вектор Бест" (Росія) за методикою, розробленою фірмою. Рівень циркулюючих імунних комплексів визначали за методом преципітації в поліетиленгліколі (ПЕГ-6000) за V.Naskova, 1977.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз проведених досліджень показав, що вміст основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів в обох групах хворих не мав статистично значимих відмінностей (рис. 1).

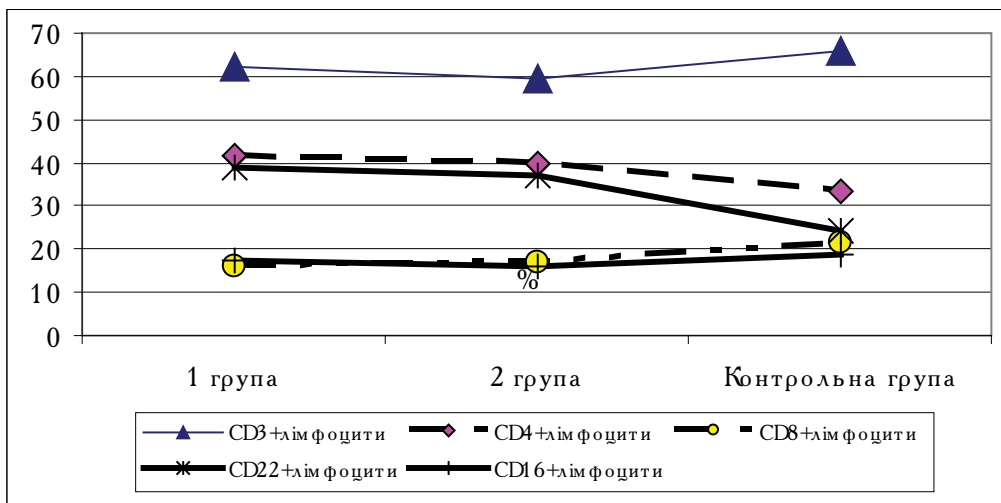


Рисунок 1. Вміст основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів у хворих на ХОЗЛ із супутнім МС залежно від типу ГЛП

Відносна кількість CD3+ лімфоцитів, CD22+ лімфоцитів та NK-клітин не мала вірогідних відмінностей між групами пацієнтів ($p > 0,1$), вміст імунорегуляторних субпопуляцій теж не залежав від типу ГЛП. В обох групах хворих виявлено підвищення кількості В-лімфоцитів до $38,21 \pm 1,19\%$ в 1 групі та $37,13 \pm 1,43\%$ - в другій ($p > 0,1$) при значенні контрольної групи - $24,03 \pm 1,50\%$. В обох групах встановлено вірогідне зростання вмісту CD4+ лімфоцитів при зменшенні відсоткової кількості CD8+ лімфоцитів. Дані прояви відображають наявність метаболічних порушень – інсулінорезистентності, дисліпідемії. На жаль, у доступній літературі відсутні дані про зміни в імунній системі хворих при окремих видах ГЛП, тому можна припустити, що кількісний склад основних популяцій лімфоцитів є досить постій-

ною величиною, змінюється лише під впливом вірусних та бактеріальних агентів, аутоімунних або пухлинних процесів і зміни ліпідного профілю із розвитком атеросклеротичного запалення не відображаються на кількості даних клітин імунної системи. Слід зазначити, що процентний склад основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів знаходився в межах середніх показників, характерних для пацієнтів із МС.

В той же час нами встановлена достовірна відмінність у кількості активованих лімфоцитів у хворих із ХОЗЛ та МС та різними типами ГЛП (рис.2). Так, у пацієнтів із ГЛП II а виявлено вірогідно вищі значення вмісту CD25+лімфоцитів на $33,50\%$ ($p < 0,001$), HLA-DR+ лімфоцитів – на $33,43\%$ ($p < 0,001$) та CD54+лімфоцитів – на $20,08\%$ ($p < 0,05$).

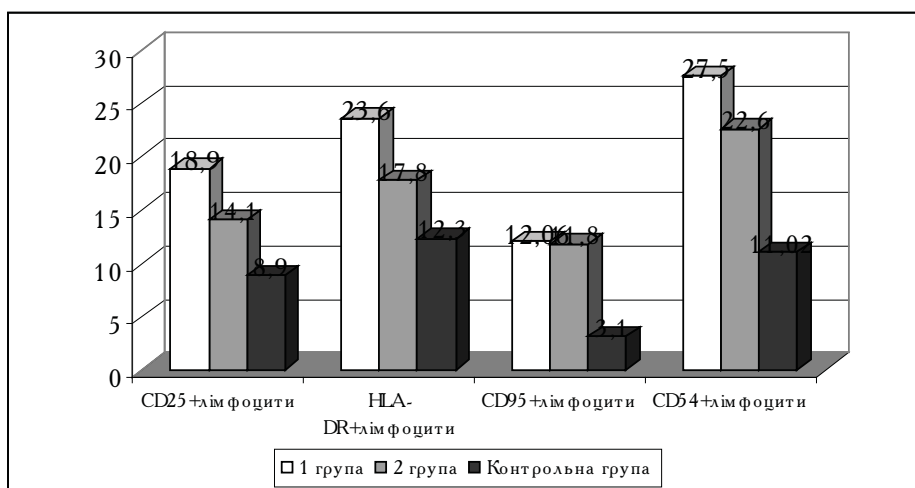


Рисунок 2. Відсоткова кількість активованих лімфоцитів у хворих на ХОЗЛ із супутнім МС залежно від типу ГЛП

Відносна кількість активованих лімфоцитів, які експресують FAS-рецептор, не мала залежності від типу ГЛП. Отже, при більш атерогенному типі ГЛП II а встановлена активація клітин імунної системи, яка стосувалася Т- та В-лімфоцитів із ранніми та пізніми маркерами активації та сигнальних молекул адгезії.

Дослідження показників фагоцитарної та проліферативної активності імунокомпетент-

них клітин показало, що в обох групах хворих спостерігалися підвищення спонтанної проліферативної активності лімфоцитів та зниження фагоцитарної активності лімфоцитів. Вірогідних відмінностей між даними показниками по групах хворих із ГЛП II а та ГЛП II б не виявлено.

Результати дослідження сироваткової концентрації ЦІК залежно від типу ГЛП наведені в таблиці 1.

Таблиця 1.

Концентрація ЦІК у хворих на ХОЗЛ із супутнім МС (M±m)

Показник	1 група (n=62)	2 група (n=54)	Контрольна група (n=30)
ЦІК великого розміру (>19 S), ум.од.	15,85 ± 0,42*	21,60 ± 0,33* **	51,7±3,12
ЦІК середнього розміру (11-19 S), ум.од.	65,42 ± 2,21 *	57,13 ± 2,11* **	34,54±2,02
ЦІК малого розміру (<11 S), ум.од.	53,40 ± 1,28 *	46,25 ± 1,15* **	10,94±1,13

Примітки: * - вірогідність різниці показника з контролем ($p < 0,05$);
 ** - вірогідність різниці показника між групами ($p < 0,05$);
 n - кількість хворих

Нами встановлено, що концентрація ЦІК різної величини у сироватці крові пацієнтів мала вірогідні відмінності залежно від типу ГЛП. У хворих із ГЛП II а вміст ЦІК великого розміру був нижчим за дані у хворих із ГЛП II б на 26,6% ($p < 0,001$), а вміст патогенних ЦІК середнього розміру та високопатогенних ЦІК малого розміру перевищував аналогічні зна-

чення відповідно на 14,5% ($p < 0,05$) та 15,5% ($p < 0,05$). Отже, більший атерогенний потенціал порушень ліпідного обміну у хворих із ГЛП II а характеризувався і більш вираженими аутоімунними порушеннями внаслідок того, що надлишок ЛПНЩ призводив до збільшення утворення антитіл та концентрації ЦІК із патогенними властивостями.

Таблиця 2.

Сироватковий вміст цитокінів, sICAM-1 та CRP у хворих залежно від типу ГЛП (M+m)

Показник	1 група (n=62)	2 група (n=54)	Контрольна група (n=30)
ФНП- α , пг/мл	118,6 \pm 7,8*	104,7 \pm 6,3*	42,3 \pm 4,9
ІЛ-1 β , пг/мл	109,8 \pm 5,1*	106,7 \pm 6,3*	39,42 \pm 4,5
ІЛ-6, пг/мл	67,8 \pm 3,6*	52,4 \pm 3,9* **	10,31 \pm 2,3
ІЛ-4, пг/мл	11,6 \pm 1,6*	18,3 \pm 1,4* **	25,42 \pm 3,3
CRP, мг/мл	13,1 \pm 0,48*	12,6 \pm 1,01*	3,5 \pm 0,25
sICAM-1, нг/мл	418,9 \pm 7,5*	384,7 \pm 9,3* **	275,5 \pm 17,29

Примітки: * - вірогідність різниці показника з контролем ($p < 0,05$);
 ** - вірогідність різниці показника між групами ($p < 0,05$);
 n - кількість хворих

В результаті проведених досліджень встановлено, що сироваткова концентрація ФНП-та ІЛ-1 у пацієнтів із метаболічними порушеннями була підвищеною і не залежала від типу ГЛП. Вміст CRP теж не мав вірогідних відмінностей між групами пацієнтів ($p > 0,1$). Дані результати свідчать про те, що ФНП- α , ІЛ-1 β та CRP є універсальними маркерами запалення, їх рівень відображає активність запального процесу та його стадію. В той же час, підвищений вміст тригліцеридів (ТГ) не є чинником, який викликає підвищення активності запального процесу. У пацієнтів із обома типами ГЛП нами були виявлені високі сироваткові концентрації ІЛ-6, розчинної молекули адгезії ICAM-1 при зниженій кількості ІЛ-4. Аналіз даних величин залежно від типу ГЛП виявив, що більший атерогенний потенціал, який притаманний ГЛП II а, проявляється з боку імунної системи більш високими ($p < 0,001$) сироватковими концентраціями ІЛ-6 – на 29,4%, sICAM-1 – на 8,9% ($p < 0,05$) при вірогідно більш низькому значенні ІЛ-4 – на 28,4% ($p < 0,001$).

Отже, проведений нами аналіз показників імунної системи у пацієнтів із синдромом інсулінорезистентності (ІР) залежно від типу ГЛП виявив, що при однаково спрямованих прозапальних та аутоімунних змінах в клітинній та гуморальній ланках імунітету більш глибокі порушення спостерігаються при ГЛП II а. Вони проявляються вірогідно вищою кількістю активованих Т- та В-лімфоцитів та лімфоцитів, які експресують сигнальну молекулу адгезії ICAM-1 при статистично значимій підвищеній її концентрації в сироватці крові, вірогідно вищим сироватковим вмістом ІЛ-6 при зниженому рівні ІЛ-4, а також

дисбалансом ЦІК за рахунок підвищеної концентрації патогенних. Дані порушення в імунній системі пов'язані, на наш погляд, із тим, що основним порушенням ліпідного профілю при ГЛП II а є надлишок ЛПНЩ, які наділені потужними антигенними властивостями та є одним із компонентів ЦІК, в той час, як при ГЛП II б спостерігається надлишок як ЛПНЩ, так і ЛПДНЩ та ТГ, які при більш виражених змінах ліпідного обміну є менш агресивними агентами впливу на імунну систему.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ХОЗЛ із супутнім МС спостерігаються виражені зміни в імунній системі, які характеризуються гіперпродукцією прозапальних цитокінів, С-реактивного протеїну, аутоімунними порушеннями, дисбалансом ЦІК, пригніченням фагоцитарної активності нейтрофілів.
2. Дисліпідемії, які є обов'язковим компонентом МС, суттєво впливають на ступінь порушень в імунній системі. У хворих із ГЛП II а встановлено більш високий вміст активованих лімфоцитів, рівня патогенних ЦІК, ІЛ-6 та розчинної молекули адгезії sICAM-1.
3. Не виявлено достовірних відмінностей у кількості основних популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, активованих CD95⁺ лімфоцитів, сироватковій концентрації ФНП- α , ІЛ-1 β та CRP та фагоцитарній активності нейтрофілів у хворих на ХОЗЛ із МС залежно від типу ГЛП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Юдина Л.В. Воспаление при ХОБЛ: особенности развития и медикаментозная коррекция // Здоров'я України, - 2008.-вип. 5(186).- С. 15-16.
2. Фещенко Ю.И. Место хронического воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких, способы его коррекции /Ю.И.Фещенко, Л.А.Яшина // Здоров'я України, - 2008.-вип.3/1.- С.20-21.
3. Фархутдинов У.Р. Эффективность иммунокорректирующей терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких/ У.Р. Фархутдинов, Ш.У.Фархутдинов// Пульмонология.-2008.-№5.-С.66-70.
4. Мамедов М.Н. Значимость метаболического синдрома в клинической практике: диагностические основы и пути медикаментозной коррекции // Новости медицины и фармации.-2007.-№10.-С.16-17.
5. Зайков С.В. Иммунные механизмы патогенеза атеросклероза/ С.В.Зайков, В.Н.Жебель, О.П.Сергиенко // Імунологія та алергологія.- 1999.-№ 1-2.- С. 22-33.
6. Наказ №128 МОЗ України від 19.03.2007р. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». Київ-2007. 146с.
7. Рекомендації Української асоціації кардіологів та Української асоціації ендокринологів «Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань» / Київ, 2009.-40с.

УДК 591. 81 : 616 – 097 : 616. 211 - 002. 001. 8

ПОКАЗНИКИ ГУМОРАЛЬНОГО ТА КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО РИНИТУ У ЩУРІВ

М.Д. ТИМЧЕНКО, Л.П. КАЛИНОВСЬКА, О.Ф. МЕЛЬНИКОВ

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ

Запальні захворювання верхніх дихальних шляхів (ВДШ) є найпоширенішими серед ЛОР-патології [1], а перехід їх у хронічну форму значно погіршує якість життя пацієнтів, виснажуючи захисні механізми та сприяючи розвитку ускладнень. Так, хронічний катаральний риніт (ХКР) при тривалому перебігу може призводити до розвитку гіперпластичних процесів у слизовій оболонці [2], формування хронічного атрофічного риніту [3], алергізації та аутосенсibiliзації організму [4]. Створення експериментальної моделі хронічного катарального запалення слизової оболонки порожнини носа дозволяє детальніше

вивчати різні аспекти даної патології.

Мета роботи - визначити характер імунологічних змін, що супроводжують розвиток експериментально індукованого ХКР, порівняно з такими у хворих на захворювання ВДШ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведені на білих лабораторних щурах Wistar, у яких експериментально відтворювали хронічний катаральний риніт за попередньо розробленою схемою [5], шляхом інтраназальних інстиляцій 0,1 %-вого розчину декстрана 70 фірми Fluka (Швеція) на тлі вну-

РЕЗЮМЕ

ДИСЛИПИДЕМИЯ И ИММУННЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Н.Г.Бычкова, С.А.Бычкова

В статье представлен анализ показателей иммунного статуса у больных с ХОБЛ и сопутствующим метаболическим синдромом в зависимости от типа гиперлипидемии. Показано, что тип гиперлипидемии оказывает влияние на показатели клеточного и гуморального звена иммунитета. Установлено, что наличие гиперлипидемии типа IIa сопровождается более глубокими нарушениями в иммунной системе.

SUMMARY

DISLIPIDAEMIA AND IMMUNE STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND ACCOMPANIDE METABOLIC SYNDROM

N.G.Bychkova, S.A.Bychkova

The article contains the data's of immune status in patients with COPD and metabolic syndrome in accordance to the type of dislipidaemia. It was determined that type of dislipidaemia influence on the cell and humoral immunity. It was determined, that IIa type of hyperlipidaemia is accompanied with sewer disturbances in immune status.