

Резюме

Кулагина Ю.Ю. Состояние клеточного антиэндотоксического иммунитета у больных диффузным токсическим зобом различной степени тяжести и длительности течения заболевания.

В основе патогенеза диффузного токсического зоба (ДТЗ) лежат аутоиммунные механизмы. Одним из важных факторов, способных приводить к формированию таких нарушений при ДТЗ, может быть патологическое действие эндотоксина (ЕТ) грамотрицательной флоры кишечника. В связи с этим целью данной работы был анализ особенностей клеточного антиэндотоксического иммунитета у больных с ДТЗ. Доказана дисфункция клеточного антиэндотоксического иммунитета у больных на ДТЗ, которая может приводить к проявлениям патофизиологического действия ЕТ и потенцировать аутоиммунные механизмы патогенеза.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, эндотоксин, клеточный иммунитет.

Резюме

Кулагина Ю.Ю. Клітинний антиендотоксинний імунітет у хворих із дифузним токсичним зобом.

В основі патогенезу дифузного токсичного зобу (ДТЗ) лежать аутоімунні механізми. Одним з важливих чинників, здатних призводити до формування таких порушень при ДТЗ, може бути патологічна дія ендотоксину (ЕТ) грамотрицательної флори кишечника. В зв'язку з цим метою даної роботи був аналіз особливостей клітинного антиендотоксического імунітету у хворих з ДТЗ. Доведена дисфункція клітинного антиендотоксического імунітету у хворих на ДТЗ, яка може призводити до проявів патофізіологічної дії ЕТ та потенціювати аутоімунні механізми патогенезу.

Ключові слова: дифузний токсичний зоб, ендотоксин, клітинний імунітет.

Summary

Koulagina Yu. Yu. Cellular antiendotoxin immunity in the patients with graves' disease.

The basis of Graves' disease pathogenesis is autoimmune mechanisms. One of the most important factors, leading to the impairments in Graves' disease, may be pathological effect of endotoxin of the gram-negative flora of intestines. Due to this data the aim of this work was analysis features of cellular antiendotoxin immunity in the patients with Graves' disease. It was prove the dysfunction of cellular antiendotoxin immunity in patients with Graves' disease wich may result in pathological endotoxin action and exponentiate autoimmune mechanisms.

Key words: graves' disease, endotoxin, cellular immunity.

Рецензент: д.мед.н., проф. І.В.Лоскутова

УДК 612.01+616.36-022.441.31

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ У СПОЛУЧЕННІ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

А.Л.Лоскутов

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Вступ

Хронічні захворювання органів дихання є одними з актуальних проблем медицини у зв'язку з їх розповсюдженістю, частою втратою працездатності та високої смертності, що викликає економічний збиток [5, 12]. Провідне місце у структурі хронічних захворювань органів дихання належить хронічному бронхіту (ХБ), який за даними різних авторів складає 70-80% [6]. ХБ викликається великою кількістю чинників: поперед всього це постійне вдихання забрудненого атмосферного повітря - поллютантами, димом, газами різної природи та хімічного складу, які містяться у вдихуваному повітрі. Також велика роль відводиться гострим респіраторним вірусним інфекціям (ГРВІ), особливо повторним епізодами, гострим бронхітам, патології носоглотки та порушенню носового дихання, хронічні тонзиліти, а також часті простудні захворювання змішаної етіології (бактерії+віруси) [7, 8].

У теперешній час суттєве значення в патогенезі ХБ надається імунологічним зсувам, які принципово характеризуються зниженням кількості та функціональної активності Т-лімфоцитів, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, причому різноспрямовані зміни окремих субпопуляцій Т-лімфоцитів (Т-хелперів або Т-супресорів) можуть супроводжуватися суттєвими змінами імунорегуляторного індексу - Th/Ts [2].

В основі патогенезу інсулінорезистентності розглядають порушень вуглеводного та ліпідного обміну [1], системи гемостазу [3], проте залишається не вивченим питання про функціонування імунної системи в умовах інсулінорезистентності. Розвиток імунної реакції визначився накопиченням у крові модифікованих ліпопротеїдів, які набували значення аутоантигенів. Експериментальні дані

стверджують про значення процесів запалення при розвитку інсулінорезистентності [9, 13]. Ймовірно, інсулінорезистентність на ранньому етапі при деяких захворюваннях є компенсаторним механізмом, що забезпечує енергетичні потреби клітин.

Метою роботи було вивчення динаміки показників клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний бронхіт у сполученні з інсулінорезистентністю.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДЗ "Луганський державний медичний університет" за темою "Імунопатогенез та оптимізація лікування хворих із захворюваннями легень у сполученні з інсулінорезистентністю" (№ держреєстрації 0111U005618).

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням були 53 хворих на ХБ в періоді загострення у сполученні з інсулінорезистентністю віком від 30 до 59 років, а середній вік складав $40,2 \pm 1,4$ роки. Серед обстежених переважали чоловіки (61,3%). Із загальної кількості обстежених у 31 хворого дослідження імунологічного статусу проводили в період загостренням ХБ, у решти (22 пацієнта) вивчення показників клітинної ланки імунітету проводили в періоді клініко-лабораторної ремісії (диспансерне спостереження).

Для верифікації клінічного діагнозу обстеженим проводили клініко-функціональне дослідження - анамнестичне, клінічне та лабораторно-інструментальне. При звертанні хворого за медичною допомогою всім досліджуваним проводили клініко-лабораторне обстеження, рентгенографію органів грудної клітини, досліджували показники функції зовнішнього дихання (ФЗД), бактеріоскопічне дослідження харкотиння (в період загострення патологічного процесу). Визначали вираженість основних клінічних симптомів - кашель, задишку, об'єм та характер харкотиння.

Контроль рівня цукру у капілярній крові визначали ферментативним методом (біотест LACHEMA) до, через 30 хв. та 20 хв. після ін'єкції інсуліну у дозі 0,2 ОД/кг маси тіла.

Вивчали імунологічні показники, які характеризували основні показники клітинної ланки імунітету, а фенотипування лімфоцитів периферичної крові проводилося методом непрям

мої імунофлюоресценції після їх специфічного з'єднання з моноклональними антитілами (МКАТ) до поверхневих диференціювальних антигенів (кластерів диференціації) та підрахунку на клітинному сортері. В роботі використовували комерційні МКАТ класів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ НВЦ "МедБиоСпектр" (РФ - Москва). При цьому МКАТ класу CD3+ вважали відносними до тотальної популяції Т лімфоцитів, CD4+ - до популяції Т хелперів/індукторів, CD8+ - Т-супресорів/кілерів, CD22+ - до В-клітин. Вираховували імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який трактували як співвідношення лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю. Оцінка імунологічних зсувів здійснювалась методом "імунологічного компасу" [10]. Функціональну активність Т-лімфоцитів вивчали за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів (РБТЛ) при її постановці мікрометодом з використанням в якості неспецифічного мітогену ФГА [4, 11].

Математичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica. При цьому враховували основні принципи використання статистичних методів в клінічних дослідженнях.

Отримані результати та їх обговорення

У результаті проведення імунологічних досліджень встановлено, що в період загострення ХБ у хворих із сполученим перебігом з інсулінорезистентністю спостерігалися зміни клітинної ланки імунологічного статусу. Виявлені імунні порушення характеризувались наявністю Т-лімфопенії та дисбалансом субпопуляційного складу Т-клітин, який переважно полягав у зменшенні числа CD4+-клітин (Т хелперів/індукторів) на фоні нормальної кількості або помірного зниження числа CD8+-лімфоцити (Т супресорів/кілерів) (див. таблицю). У хворих із коморбідною патологією в період загострення хронічного бронхіту рівень CD3+ складав $(47,2 \pm 2,2)\%$, що було суттєво менше норми в XX рази ($P < 0,01$). При абсолютному обчисленні їх кількість дорівнювала $(0,78 \pm 0,04)$ Г/л, тобто нижче норми в XX рази (при нормі $1,32 \pm 0,05$ Г/л; $P < 0,01$).

Динаміка показників клітинної ланки імунітету у хворих на ХБ з інсулінорезистентністю (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Обстежені хворі з коморбідною патологією	
		в період загострення ХБ (n=31)	в період ремісії ХБ (n=22)
CD3+, %	69,3±1,6	47,5±2,2**	58,6±2,0*
Г/л	1,32±0,05	0,78±0,04**	1,01±0,06*
CD4+, %	45,3±1,3	32,4±1,2*	39,5±1,8*
Г/л	0,85±0,03	0,53±0,03**	0,68±0,04*
CD8+, %	22,1±0,7	22,2±1,5	23,1±1,5
Г/л	0,42±0,02	0,37±0,02*	0,4±0,03
CD4/CD8	2,05±0,06	1,42±0,03**	1,71±0,02*
CD22+, %	22,5±1,3	19,6±1,4	22,9±1,2
Г/л	0,42±0,03	0,32±0,02	0,39±0,02
РБТЛ з ФГА, %	62,2±1,9	47,2±1,2**	58,7±1,4

Примітка: вірогідність різниці показників врахована між показником групи та нормою при P<0,05 - *; P<0,01 - ** та P<0,001 - ***

При вивченні основних регуляторних субпопуляцій Т-клітин (CD4+ та CD8+) у хворих в період загострення хронічного запального процесу у бронхах відмічалось зменшення рівню Т-хелперів/індукторів до (0,53±0,03) Г/л (P<0,05), а відносний рівень означених клітин дорівнював 32,4±1,2% (при нормі 45,3±1,3%; P<0,05). Однак у частини (11 осіб - 35,5%) хворих кількість циркулюючих Т-хелперів/індукторів набувала мінімального значення і складало в середньому 28,4±1,2%, що було в 1,6 разів менше норми (P<0,01). При абсолютному обчисленні з урахуванням ступеню Т-лімфопенії, майже в чотири рази в середньому до 0,43±0,04 Г/л; P<0,001.

При імунологічному обстеженні хворих з коморбідною патологією внутрішніх органів, в період загострення запального процесу супресорна субпопуляція Т-лімфоцитів (CD8+) зазнавала несуттєвих змін у відносному рівні порівняно з нормою, тоді як їх абсолютна кількість знижувалася в 1,14 рази (P>0,05). Число Т супресорів/кілерів (CD8+) знижувалось до 22,2±1,8%, тобто залишався в межах норми. Абсолютний показник кількості CD8-лімфоцитів при цьому складав (0,37±0,02) Г/л (P<0,01). Виходячи з цих зсувів з боку основних регуляторних субпопуляцій Т лімфоцитів враховано, що значення імунорегулятор-

ного індексу CD4/CD8 при загостренні ХБ у хворих із сполученою патологією значно знижується і складав у середньому 1,42±0,03 (при нормі 2,05±0,06; P<0,01).

Індивідуальний аналіз показав, що у 9 пацієнтів (29,0%) відмічалось пропорційно зниження Т-хелперів (CD4+) і Т-супресорів (CD8+), у зв'язку з чим у цих пацієнтів імунорегуляторний індекс зберігався в межах фізіологічної норми. Однак, у 4 (12,9%) пацієнтів на момент обстеження відмічено помірне зниження кількості циркулюючих Т супресорів/кілерів (CD8+), внаслідок чого коефіцієнт CD4/CD8 мав тенденцію до помірного підвищення.

Вивчення рівня В-лімфоцитів (CD22+) у периферичній крові в період загострення ХБ дозволило виявити помірне зниження як абсолютної, так і відносної кількості В-клітин. Середній рівень CD22+-клітин складав (19,6±1,4)% (при нормі 22,5±1,3%; P>0,05), а абсолютна кількість дорівнювала (0,31±0,02) Г/л (P<0,05), що було вірогідним по відношенню до норми.

Було встановлено суттєве зниження показників індукованої РБТЛ, що свідчить про пригнічення функціональних спроможностей лімфоцитів, за даними РБТЛ з мітогеном ФГА (див. таблицю). Кратність різниці показника РБТЛ складала 1,3 рази стосовно норми, що дорівнювало 47,2±1,2% (P<0,05).

Отже, отримані дані свідчать, що в обстежених хворих на ХБ у сполученні з інсулінорезистентністю відбувається формування вторинного клітинного імунодефіциту в період загострення запального процесу у бронхах. Причому, в більшості випадків за відносним Т-супресорним варіантом, оскільки він проявляється переважно дефіцитом циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) та зниженням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 на тлі загальної Т-лімфопенії.

Нами проведено імунологічне дослідження у хворих в період клінічної ремісії (в періоді диспансерного спостереження). У хворих на ХБ з інсулінорезистентністю при відсутності загострення запального процесу у бронхах мали місце переважно помірно виражені імунні зсуви з боку клітинної ланки імунітету (див. табл.). Так, рівень тотальної популяції Т клітин (CD3+) у них дорівнював (58,6±2,0)% (1,01±0,06 Г/л), тобто знижу-

вався у відносному вирахованні в середньому в 1,18 рази ($P > 0,05$) порівняно з нормою та в 1,3 рази ($P < 0,05$) - при абсолютному.

Одночасно у хворих із сполученою патологією внутрішніх органів в період диспансерного спостереження зберігався дисбаланс імунорегуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів. В обстежених пацієнтів мала місце тенденція до зниження рівня CD4+ лімфоцитів, при цьому даний показник вірогідно відрізнявся від норми як при відносному ($39,5 \pm 1,8$)% ($P < 0,05$) так і абсолютному вирахованні ($0,68 \pm 0,03$) Г/л ($P < 0,05$). В той же час, у 4 (18,2%) хворих спостерігалось підвищення кількості клітин з фенотипом CD4+ до $51,8 \pm 1,2$ %, що було в 1,14 вище за норму ($P > 0,05$). Кількість CD8+-клітин у переважній більшості (17 осіб - 77,3%) обстежених пацієнтів знаходився в межах норми, у решти хворих (5 осіб - 22,7%) відбувалося невірогідне зростання рівня Т-хелперів/індукторів. Внаслідок дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів переважно за рахунок зниження CD4-клітин, імунорегуляторний індекс CD4/CD8, також знижувався, досягаючи значення $1,71 \pm 0,02$ (при нормі $2,05 \pm 0,06$; $P < 0,05$), що було в середньому в 1,2 рази менше від норми. У пацієнтів, в яких було підвищення числа CD4+ та CD8+-лімфоцитів одночасно, рівень імунорегуляторного індексу залишався в межах норми. В обстежених пацієнтів в період клінічної ремісії хронічного запалення у бронхах при наявності супутньої інсулінорезистентності виявлена тенденція до зниження функціональної активності Т-клітин в реакції РБТЛ з мітогеном ФГА (див. таблицю). Показник РБТЛ дорівнював ($58,7 \pm 1,4$)%, тобто в 1,06 рази нижче норми.

У той же час, число В-лімфоцитів у хворих із ХБ з інсулінорезистентністю в період клінічної ремісії не вірогідно відрізнялось від показника норми ($22,9 \pm 1,2$)%, а абсолютна кількість клітин з фенотипом CD22+ залишалася на нижній межі норми ($0,39 \pm 0,02$) Г/л; $P > 0,05$).

Отже, у хворих із сполученою патологією встановлена наявність вторинного імунодефіцитного стану, який характеризується Т-лімфопенією, дисбалансом субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, переважно зі зниженням кількості

Т-хелперів/індукторів (CD4+) та імунорегуляторного індексу CD4/CD8, суттєвим зменшенням функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ.

Висновки

1. В період загострення ХБ у хворих із сполученим перебігом з інсулінорезистентністю відмічаються суттєві розлади клітинної ланки імунного гомеостазу, які характеризуються Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих CD4+-лімфоцитів та зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8.

2. В період клінічної ремісії хронічного запального процесу у бронхах зберігалися певні зсуви показників клітинної ланки системного імунітету, що необхідно враховувати при розробці ефективних методів імунокорекції та імунореабілітації даної категорії хворих.

Література

1. Аметов А.С. Инсулиносекреция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали / А.С.Аметов // Проблемы эндокринологии. - 2002. - № 3, Т.48. - С. 31-37.
2. Гавриленко Т.І. Інсулінорезистентність та імунне запалення у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю / Т.І.Гавриленко, О.М. Корніліна, Л.В. Якушко // Укр. медичний часопис. - 2008. - № 4 (66). - С. 37-40.
3. Камышев Е.П. Инсулинорезистентность при внутренней патологии / Е.П.Камышев // Клиническая медицина. - 2007. - № 6. - С. 21-26.
4. Киселева Е.П. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева // Иммунология. - 1985. - № 1. - С.76-78.
5. Кокосова А.Н. Патологические аспекты хронизации инфекционно-воспалительного процесса в бронхах / А.Н. Кокосова. - Бронхит (механизмы хронизации, лечения и профилактика). - С-Пб, 2007. - 174 с.
6. Косарев В.В. Распространенность хронического бронхита среди взрослого населения / В.В. Косарев, С.А. Баба-

нов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.- 2006.- №1.-С.31-34

7. Косарев В.В. Эпидемиологическая характеристика и факторы риска хронического бронхита среди городского населения / В.В.Косарев, С.А. Бабанов // Здравоохранение РФ.- 2004.- №6.- С.17-19.

8. Ливерко И.В. Оценка постнагрузочных гликемических кривых в прогнозе развития углеводных нарушений у больных бронхиальной астмой / И.В.Ливерко // Терапевт. архив. - 2005. - № 2. - С. 50-54.

9. Талаева Т.В. Системное воспаление как причина нарушений обмена липопротеинов и развития инсулинрезистентности / Т.В.Талаева, В.В. Братусь // Укр. кардіол. журнал. - 2001. - № 6. - С. 69-74.

10. Ускова А.В. Диагностика активности воспалительного процесса у подростков с хроническим бронхитом / А.В. Ускова, А.Я.Осин // Российский педиатрический журнал.- 2009. - №5. - С. 15-23

11. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М.Фролов, Н.А.Пересадин // Лабораторное дело. - 1989. - № 6. - С. 71-72.

12. Чернушенко Е.Ф. Варианты нарушений иммунного статуса у больных хроническим бронхитом / Е.Ф.Чернушенко, Ю.И.Фещенко, И.Ф. Круглова // Укр. пульмон. журн. - 2000. № 1. - С.12-15.

13. Oliver J.J. Function in Humans Stimulated tissue plasminogen activator release as a marker of endothelial function in humans / J.J.Oliver, D.J.Webb, J.J.Oliver, D.J. Webb // Arterioscler.Thromb. Vasc.Biol. - 2005. - №.25- P.2470 - 2479.

Резюме

Лоскутов А.Л. Динаміка показників клітинної ланки імунітету у крові хворих на хронічний бронхіт у сполученні з інсулінорезистентністю.

У хворих на хронічний бронхіт (ХБ) у сполученні з інсулінорезистентністю в періоді загострення виявлено виражені зміни з боку клітинної ланки імунної системи, які характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих CD4+-лімфоцитів, зменшенням імунорегу-

ляторного індексу CD4/CD8 та пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ з мітогеном ФГА. Виявлені порушення імунного гомеостазу зберігалися в періоді клініко-лабораторної ремісії ХБ, що необхідно враховувати при розробці ефективних методів імюнокорекції та імюнореабілітації даної категорії хворих.

Ключові слова: хронічний бронхіт, інсулінорезистентність, імунний гомеостаз.

Резюме

Лоскутов А.Л. Динамика показателей клеточного звена иммунитета больных хроническим бронхитом в сочетании с инсулинорезистентностью.

У больных хроническим бронхитом (ХБ) в сочетании с инсулинорезистентностью в периоде обострения установлены выраженные изменения со стороны клеточного звена иммунной системы, характеризующиеся Т-лимфопенией, снижением количества циркулирующих CD4+-лимфоцитов, снижением иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и угнетением функциональной активности Т-лимфоцитов по данным РБТЛ с митогеном ФГА. Выявленные нарушения иммунного гомеостазиса сохранялись и в периоде клинико-лабораторной ремиссии ХБ, что необходимо учитывать при разработке эффективных методов иммунорекции и иммунореабилитации данной категории больных.

Ключевые слова: хронический бронхит, инсулинорезистентность, иммунный гомеостаз.

Summary

Loskutov A.L. Dynamics of indexes of cellular link of immunity of patients with chronic bronchitis in combination with insulin resistance.

At patients with a chronic bronchitis (HB) in combination with insulin resistance in the period of intensification the expressed changes from the side of cellular link of the immune system are set, characterized T-lymphopenia, decrease of circulated SD4+-lymphocytes number, by the decline of the immune regulate index CD4/CD8 and oppression of the functional activity T- lymphocytes from data of RBTL with mitogenom FGA. The exposed violations of immune homeostasis were saved in the period of clinic-laboratory remission of HB, that it is necessary to take into account patients at development of effective methods of the immune correction and immune rehabilitation given category.

Key words: chronic bronchitis, insulin resistance, immune homeostasis.

Рецензент: д.мед.н., проф.Л.М.Іванова
д.мед.н., проф.Л.В.Кузнецова