

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО СТАТУСА ПРИ СОЧЕТАННОМ ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ХОЛЕЦИСТИТА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

¹Антонюк М.В., ²Инояттов А.Ш., ¹Гвозденко Т.А., ²Сулейманов С.Ф., ¹Кантур Т.А., ¹Шатилов И.Н.,

¹Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания" - Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения,
²Бухарский государственный медицинский институт.

✓ Резюме,

Изучены иммунометаболические особенности коморбидного течения хронического холецистита и метаболического синдрома. Обследованы 82 пациента с хроническим холециститом и метаболическим синдромом. Особенностью коморбидного течения метаболического синдрома и хронического холецистита является повышение активности системного воспаления, что отражается в усилении продукции провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей- α (TNF- α), растворимого рецептора к нему (sTNF- α RI) и выраженных изменениях во всех звеньях иммунной системы.

Ключевые слова: хронический холецистит, метаболический синдром, цитокины, иммунитет.

СУРУНКАЛИ ХОЛЕЦИСТИТ ВА МЕТАБОЛИК СИНДРОМНИНГ БИРГАЛИКДА КЕЧИШИДА ИММУН ҲОЛАТНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

М.В. Антонюк¹, А.Ш. Инояттов², Т.А. Гвозденко¹, С.Ф. Сулейманов², Т.А. Кантур¹, И.Н. Шатилов¹,

¹"Узоқ Шарқнинг физиология ва нафас олиш патологияси илмий маркази" Федерал Давлат бюджет илмий муассасининг Владивосток филиали - Тиббий климатология ва реабилитацион даволаш Илмий-тадқиқот институти,

²Бухоро Давлат тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Сурункали холецистит ва метаболик синдромнинг коморбид кечишида иммунометаболик хусусиялар ўрганилди. Сурункали холецистит ва метаболик синдром билан касалланган 82 та беморда текширишлар ўтказилди. Сурункали холецистит ва метаболик синдромнинг коморбид кечишининг хусусиятлари тизимли яллиғланиш фаоллиги ошганлиги билан намоён бўлди ва ушбу жараёнда α -ўсма ўлим омилли (TNF- α) провоталитет цитокинининг ҳосиласи кучайди, TNF- α га зид эрилган рецептори (sTNF- α RI) нинг фаоллиги ошди ва иммун тизимининг барча бўғинларида кучли ўзгаришлар юзага келди.

Калит сўзлар: сурункали холецистит, метаболик синдром, цитокинлар, иммунитет.

FEATURES OF IMMUNE STATUS WITH COMBINED COURSE OF CHRONIC CHOLECYSTITIS AND METABOLIC SYNDROME

M.V. Antonyuk¹, A.Sh. Inoyatov², T.A. Gvozdenko¹, S.F. Suleymanov², T.A. Kantur¹, I.N. Shatilov¹,

¹Vladivostok Branch of the Federal State Budgetary Institution "Far Eastern Scientific Center of the Physiology and Pathology of Respiration" - Research Institute medical climatology and rehabilitation,

²Bukhara State Medical Institute.

✓ Resume,

The immunometabolic features of the co morbid chronic cholecystitis and metabolic syndrome were studied. 82 patients with chronic cholecystitis and metabolic syndrome were examined. A feature of the comorbid metabolic syndrome and chronic cholecystitis is the increased activity of systemic inflammation, which is reflected in increased production of the proinflammatory cytokine tumor necrosis factor- α (TNF- α), a soluble receptor for it (sTNF- α RI) and pronounced changes in all parts of the immune system.

Keywords: chronic cholecystitis, metabolic syndrome, cytokines, immunity.

Актуальность

В настоящее время доля пациентов с сочетанной патологией неуклонно увеличивается. Актуальной является проблема коморбидного течения (КТ) хронического холецистита (ХХ) и метаболического синдрома (МС) [1, 2]. Поражение желчного пузыря (ЖП) выявляется у 55 - 76 % пациентов с МС в виде различных вариантов билиарного сладжа на фоне дисфункции ЖП или хронического воспалительного процесса [3].

Несмотря на то, что представление о механизмах развития МС в основном сформулированы, иммунные нарушения при КТ ХХ и МС остаются одной из малоизученных проблем. По мнению ряда авторов, триггером прогрессирования коморбидной патологии выступает воспаление, тесно сопряженное как с развитием холецистита, стеатогепатита, так и с МС [4-6].

Цель исследования - изучения особенностей иммунного статуса при КТ ХХ и МС.

Материал и методы

В исследовании на условиях добровольного информированного согласия участвовали 82 пациента с ХХ (средний возраст - $40,2 \pm 0,6$ года; 33 мужчины, 49 женщин). Основным критерием включения в исследование служили диагностированный некалькулезный ХХ и калькулезный ХХ вне обострения. Диагноз верифицировали по МКБ 10 на основании клинических, лабораторных данных, результатов УЗИ органов брюшной полости, дуоденального зондирования. Диагноз МС выставляли согласно рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (2013) [7]. Критериями исключения из наблюдения явилось наличие у пациентов острых и хронических инфекционно-воспалительных, аллергических и аутоиммунных заболеваний, гепатита алкогольной и вирусной этиологии, ожирения эндокринной этиологии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда или мозгового инсульта в анамнезе.

Сформированы группы наблюдения: 1-я группа - 30 пациентов с ХХ без МС, 2-я группа - 27 пациентов с ХХ, ассоциированным с МС, 3-я группа (группа сравнения) - 25 пациентов с МС без ХХ. Контрольная группа состояла из 33 здоровых добровольцев без установленных хронических заболеваний. Группы обследованных были сопоставимы по полу и возрасту.

Состояние иммунного статуса оценивали на основании показателей клеточного, моноцитарно-макрофагального, гуморального звеньев иммунитета, концентрации провоспалительного цитокина - фактора некроза опухолей- α (TNF- α) и его растворимого рецептора. Для исследования клеточного иммунитета проводили фенотипирование иммунокомпетентных клеток периферической крови с использованием моноклональных антител к молекулам CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, CD25, HLA-DR [8]. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) вычисляли через соотношение CD4/CD8.

Для определения неспецифической резистентности организма исследовали функциональные возможности клеток моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы. Оценивали фагоцитарную активность нейтрофилов, фагоцитарный резерв, фагоцитарное число и резерв фагоцитарного числа [9]. Для изучения кислородзависимых механизмов бактерицидности нейтрофилов использовали тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест), индекс активации нейтрофилов (ИАН), определяли резерв теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТР) и резерв индекса активации нейтрофилов (ИАНР) по методу Park в модификации Е.В. Шмелева [10], в качестве активатора использовали продигозан. Концентрацию иммуноглобулинов классов А, G определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (наборы "ВекторБест", Кольцово). Определяли уровень фактора некроза опухолей- α (TNF- α) и растворимого рецептора к TNF- α (sTNF- α RI) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (реактивы "BD Bioscience", США).

Статистическая обработка материалов производилась с помощью программного обеспечения STATISTICA 10 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 2016). Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в

группах оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и критерия согласия Пирсона χ^2 . Сравнение средних значений количественных признаков в группах с распределением, соответствующим нормальному закону, проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. В противном случае статистическую значимость различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Все численные данные представлены как $M \pm m$ (где M - среднее, m - стандартная ошибка средней величины).

Результаты и обсуждение

Оценка состояния провоспалительного потенциала крови у пациентов 1-й группы показала, что при ХХ в период ремиссии регистрируется системная воспалительная реакция (табл. 1). У пациентов 1-й группы содержание TNF- α было на 16,4 % выше, чем в контроле, а sTNF- α RI - на 85% ($p < 0,05$). Во 2-й группе по сравнению с 1-й и 3-й группами выявлено нарастание в сыворотке крови уровня TNF- α - на 15,8 и 12,2%, растворимого рецептора к TNF- α - на 30,8 и 18,3% соответственно. В 3-й группе установлено достоверное повышение концентрации TNF- α на 18,4% и sTNF- α RI на 98% по сравнению с контролем (табл.).

Провоспалительный цитокин TNF- α и его рецептор sTNF- α RI играют ключевую роль в развитии воспалительного ответа, выступая в качестве стимулятора неспецифического иммунитета. Увеличение содержания в кровотоке провоспалительного цитокина TNF- α , sTNF- α RI свидетельствует о наличии вялотекущего воспалительного процесса, развитии системной воспалительной реакции у пациентов в стадию ремиссии ХХ. С другой стороны, существует точка зрения, что цитокин TNF- α является одним из адипокинов, секретируемых жировой тканью и влияющих на развитие МС [11].

Установлено изменение иммунного статуса у пациентов 1-й группы по сравнению с контролем, выражающееся в повышении количества клеток с рецепторами к CD25 на 60,7% ($p < 0,001$) и HLA-DR на 36,4% ($p < 0,01$) (табл.). Во 2-й группе нарушения в иммунной системе проявлялись снижением величины ИРИ CD4+/CD8+ ($p < 0,001$), повышением количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) по сравнению с 1-й и 3-й группами ($p < 0,05$). Уровни CD25-позитивных клеток и лимфоцитов, экспрессирующих "поздний" маркер активации HLA-DR, оставались достоверно выше, чем у пациентов 3-й группы. Учитывая данные исследований, подтверждающих, что антигены HLA II класса ассоциируются с нарушениями углеводного обмена, выявленные изменения содержания клеток HLA-DR+ у пациентов 1-й и 2-й групп могут рассматриваться как возможные механизмы развития и прогрессирования МС при ХХ. Повышение количества лимфоцитов с рецепторами к CD25 свидетельствует об активированном состоянии клеток иммунной системы при формировании МС на фоне ХХ и может способствовать хронизации воспалительного процесса в организме и развитию аутоиммунных реакций на фоне Т-клеточного дефицита [6, 12, 13]. При оценке неспецифических факторов резистентности у пациентов 1-й группы выявлено снижение фагоцитарного числа и фагоцитарного резерва ($p < 0,05$), повы-

шение метаболической активности нейтрофилов (НСТ-теста - на 27,6%, ИАН - на 41,2%; $p < 0,001$) на фоне снижения НСТР на 13,8%. Аналогичные тенденции отмечены во 2-й группе. При сравнении с 1-й и 3-й группами отмечен рост показателей, отражающих активность окислительного метаболизма нейтрофилов (показатель НСТ-теста повысился на 28,6 и 31,4%, ИАН - на 25 и 40% соответственно) на фоне снижения их функционального резерва (НСТР и ИАНР) и

фагоцитарной активности (табл.).

Вероятно, усиление спонтанной генерации активных форм кислорода фагоцитами при ХХ и формировании МС имеет компенсаторный характер.

Нарушения липидного обмена, характерные для МС, являются дополнительной антигенной нагрузкой на организм, приводящей к истощению функциональной активности моноцитарно-макрофагального звена [12, 14].

Таблица.

Показатели иммунного статуса пациентов с ХХ и МС (Мём).

Показатели	Контроль (n = 33)	1-я группа, ХХ без МС (n = 30)	2-я группа, ХХ с МС (n = 27)	3-я группа, МС без ХХ (n = 25)
TNF- α , пг/мл	4,9 $\pm$ 0,2	5,7 $\pm$ 0,2 $p_{к-1} < 0,05$	6,6 $\pm$ 0,3 $p_{к-2} < 0,05$ $p_{к-1} < 0,05$	5,8 $\pm$ 0,2 $p_{к-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
sTNF- α RI, пг/мл	1,039 $\pm$ 0,209	1,926 $\pm$ 0,133 $p_{к-1} < 0,05$	1,520 $\pm$ 0,123 $p_{к-2} < 0,05$ $p_{к-1} < 0,05$	2,059 $\pm$ 0,125 $p_{к-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
CD3+, %	34,1 $\pm$ 2,2	30,2 $\pm$ 1,5	29,9 $\pm$ 1,5	29,5 $\pm$ 2,1
CD4+, %	33,3 $\pm$ 1,8	29,4 $\pm$ 1,6	27,8 $\pm$ 1,5 $p_{к-2} < 0,05$	29,9 $\pm$ 1,4
CD8+, %	21,4 $\pm$ 0,9	19,4 $\pm$ 0,9	23,5 $\pm$ 1,4 $p_{к-1} < 0,05$	20,3 $\pm$ 0,6 $p_{2-3} < 0,05$
ИРИ CD4+/CD8+	1,55 $\pm$ 0,06	1,50 $\pm$ 0,06	1,24 $\pm$ 0,05 $p_{к-2} < 0,05$ $p_{к-1} < 0,05$	1,42 $\pm$ 0,06 $p_{2-3} < 0,05$
CD22+, %	24,3 $\pm$ 1,9	24,2 $\pm$ 1,3	26,1 $\pm$ 1,7	23,9 $\pm$ 1,9
CD16+, %	19,7 $\pm$ 1,4	20,3 $\pm$ 1,1	19,8 $\pm$ 1,3	18,4 $\pm$ 1,2
CD25+, %	11,3 $\pm$ 0,8	18,0 $\pm$ 1,3 $p_{к-1} < 0,05$	18,5 $\pm$ 1,5 $p_{к-2} < 0,05$	13,2 $\pm$ 0,9 $p_{2-3} < 0,05$
HLA-DR+, %	13,6 $\pm$ 0,8	18,6 $\pm$ 1,4 $p_{к-1} < 0,05$	16,7 $\pm$ 1,1 $p_{к-2} < 0,05$	13,8 $\pm$ 0,7 $p_{2-3} < 0,05$
НСТ-тест, %	10,1 $\pm$ 0,7	12,9 $\pm$ 1,1 $p_{к-1} < 0,05$	16,6 $\pm$ 0,9 $p_{к-2} < 0,05$ $p_{к-1} < 0,05$	11,4 $\pm$ 0,9 $p_{2-3} < 0,05$
НСТР, у. е.	1,30 $\pm$ 0,05	1,12 $\pm$ 0,03 $p_{к-1} < 0,05$	1,09 $\pm$ 0,03	1,38 $\pm$ 0,09 $p_{2-3} < 0,05$
ИАН, %	0,14 $\pm$ 0,02	0,20 $\pm$ 0,02 $p_{к-1} < 0,05$	0,25 $\pm$ 0,05 $p_{к-2} < 0,05$	0,15 $\pm$ 0,01 $p_{2-3} < 0,05$
ИАНР, у.е.	1,32 $\pm$ 0,05	1,13 $\pm$ 0,02 $p_{к-1} < 0,05$	1,07 $\pm$ 0,01 $p_{к-2} < 0,05$ $p_{к-1} < 0,05$	1,39 $\pm$ 0,06 $p_{2-3} < 0,05$
IgA, мг/мл	1,63 $\pm$ 0,05	1,88 $\pm$ 0,07 $p_{к-1} < 0,05$	1,74 $\pm$ 0,06	1,58 $\pm$ 0,05 $p_{2-3} < 0,05$
IgG, мг/мл	9,7 $\pm$ 0,2	10,1 $\pm$ 0,2	10,4 $\pm$ 0,2 $p_{к-2} < 0,05$	10,0 $\pm$ 0,3

($p < 0,05$) и ИАНР на 14,4% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем.

Уровень IgA у пациентов 1-й группы был на 15,3% выше, чем у здоровых людей ($p < 0,01$), что связано с воспалением в ЖП (табл.). Во 2-й группе отмечено повышение содержания IgG по сравнению с контролем ($p < 0,05$) и IgA по сравнению с 3-й группой. Сти-

муляция гуморального иммунитета при сочетанном течении ХХ и МС может быть связана с гиперинсулинемией и активацией процессов липопероксидации, поскольку липопротеины, модифицированные пероксидацией и гликолизированием, являются эндоген-

ными патогенами и способны вызывать образование иммунных комплексов [13, 15].

Заключение

Обобщая представленные данные, можно заключить, что при ХХ в период ремиссии регистрируются признаки системной воспалительной реакции, которые нарастают при развитии МС на фоне ХХ и сопровождаются повышением уровней $TNF-\alpha$ и $sTNF-\alpha$ RI. У пациентов с ХХ выявлены изменения иммунореактивности, которые проявляются пролиферацией клеток с рецепторами к CD25 и HLA-DR, гиперпродукцией IgA, усилением окислительного метаболизма нейтрофилов на фоне истощения их функционального резерва и снижения фагоцитарного числа, фагоцитарного резерва. Сочетанное течение МС и ХХ сопровождается усилением дисбаланса в иммунной системе, связанного со снижением ИРИ CD4+/CD8+, повышением числа цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), CD25+ и HLA-DR+, нарастанием окислительного метаболизма нейтрофилов, дальнейшим снижением их функциональных резервов и фагоцитарной активности, стимуляцией выработки IgG. Понимание особенностей иммунных нарушений позволяет разрабатывать критерии прогнозирования развития МС при ХХ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бокарев И.Н. Метаболический синдром //Клиническая медицина. - 2014.8:71-6.
2. Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома //Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2008. 1: 26-37.
3. Гаус, О.В., Ахмедов В.А. Патогенетические особенности поражения органов гепатобилиарной системы у больных метаболическим синдромом //Казанский медицинский журнал. - 2014. 95 (1): 70-4.
4. Барсуков А.В., Таланцева М.С., Свеклина Т.С. и др. Решённые и дискуссионные вопросы патогенеза поражения органов-мишеней при метаболическом синдроме //Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2011. 3 (4). 141-6.
5. Юренко А.В., Антонюк М.В., Демьяненко Н.Б., Щедрина О.Б. Иммунометаболические особенности коморбидного течения хронического холецистита и метаболического синдрома //Бюллетень СО РАМН.- 2012. 32(2): 67-73
6. Короткая Н.Н., Бекезин В.В. Роль печени в метаболическом синдроме (обзорная статья) // Смоленский медицинский альманах. - 2016. 3: 14-8.
7. Рекомендации по ведению больных метаболическим синдромом. /Клинические рекомендации МЗ РФ. - 2013. 42 с.
8. Новиков П.Д., Новиков Д.К. Сравнительная характеристика современных методов иммунофенотипирования лимфоцитов //Иммунология, аллергология, инфектология. - 2000. 1: 62-6.
9. Маянский Д.Н., Щербаков В.И., Макарова О.П. Комплексная оценка функции фагоцитов при воспалительных заболеваниях: /Методич. рекомендации. Новосибирск. - 1988. 24 с.
10. Шмелев Е.В., Бумагина Г.К., Митеров П. П. Модификация метода Park //Лаб. дело. 1979. 9: 13-5.
11. Шварц В. Воспаление жировой ткани: враг или друг? // Цитокины и воспаление. - 2013. 12 (1-2):13-21.
12. Гвоздь Н.Г., Пасечник А.В., Фролов В.А. и др. Патофизиологический анализ проатерогенных изменений обмена липопротеидов и углеводов, обусловленных субклиническим воспалением и оксидантным стрессом //Вестн. Рос.ун-та дружбы народов. Серия. Медицина. - 2004. 25(1): 100-2.
13. Пасечник А.В., Фролов В.А., Гвоздь Н.Г. и др. Метаболическая дисрегуляция, воспаление, иммуномодуляция // Вестн. Рос.ун-та дружбы народов. Серия Медицина. - 2003. 24. (5). 113-4.
14. Венглинская Е.А., Парахонский А.П. Иммунологический гомеостаз у больных с гастроэнтерологической патологией // Фундаментальные исследования. - 2008. 2: 31-2.
15. Салихова А.Ф., Фархутдинова Л.М. Иммунологические особенности ожирения и их взаимосвязь с нарушениями углеводного и липидного обмена // Медицинская иммунология. - 2013. 15(5): 465-70.

Поступила 11.03. 2019