

НАРУШЕНИЯ МЕЖСИСТЕМНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ

Калинина Е.П., Иванов Е.М., Исаченко Е.Г.

НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения – Владивостокский филиал Государственного учреждения Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН, г. Владивосток

Резюме. Целью данной работы явилось выявление нарушений межсистемных взаимодействий при хроническом заболевании. Обследовано 48 пациентов с хронической обструктивной болезни легких среднего возраста $58 \pm 4,2$ лет с длительностью заболевания $11,2 \pm 5,2$ лет. В результате анализа лабораторных показателей выявлена степень влияния иммунокомпетентных клеток, факторов межклеточной регуляции и показателей, характеризующих состояние биомембраны на течение хронического воспалительного процесса. Метод корреляционных плеяд дает возможность выявлять и объективно оценивать взаимосвязи всех количественных показателей резистентности, от которых зависит прогноз течения, исход хронического заболевания и эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: цитокины, иммунокомпетентные клетки, хроническое воспаление, ферменты антиперекисного звена.

Kalinina E.P., Ivanov E.M., Isachenko E.G.

ABNORMALITIES OF INTER-SYSTEMIC INTERACTIONS IN CHRONIC INFLAMMATORY PROCESS

Abstract. A purpose of present work was to detect some abnormal inter-systemic interactions in chronic disease. Forty-eight patients with chronic obstructive pulmonary disease were under examinations. They belonged to middle-aged group (58 ± 4 years old), with mean disease duration of $11,2 \pm 5,2$ years. Analysis of laboratory parameters has revealed certain influence of immunocompetent cells, intercellular regulation factors, and some parameters characterizing the state of biomembranes, upon clinical course of chronic inflammatory disorder. The method of «correlation pleyades» enables detection and objective estimation of interrelations between all the quantitative indicators of resistance that may determine clinical prognosis, outcomes of chronic disease, and efficiency of therapy applied. (*Med. Immunol.*, 2007, vol. 9, N 6, pp 581-588)

Введение

Иммунные и биохимические процессы являются основой интегративной регуляции и защиты организма, обеспечивающей поддержание системы гомеостаза. Динамическое равновесие между окислительно-восстановительными процессами и адекватное функционирование иммунной системы являются основными факторами, защищающими организм от повреждающего действия разнообразных антигенов и свободных радикалов [4, 9, 13]. Знание механизмов взаимодействия клеток дают возможность представить картину сосуществования и функционирования

систем в живом организме в условиях постоянного изменяющегося окружения [2, 14, 19, 22]. Нарушение функции какой-либо из гомеостатических систем приводит к изменению общей регуляции, срыву устойчивости организма и усугублению патологических изменений. Несмотря на многочисленные исследования, которые выявили многие важные факторы и механизмы этиологии и патогенеза заболеваний [7, 20, 21, 23], недостаточно изучен вопрос о функциональном сопряжении и взаиморегуляции основных систем, поддерживающих постоянство внутренней среды организма. Это определяет необходимость дальнейшего изучения и уточнения характера межсистемных взаимодействий у пациентов с хроническими заболеваниями, на примере хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), учитывая участие достаточно стереотипных механизмов хронического воспалительного процесса,

Адрес для переписки:

690105, Владивосток, ул. Русская, 73г,
НИИ медицинской климатологии
и восстановительного лечения.
Тел./факс: (4232) 34-55-02.

независимо от природы повреждающего фактора и органа мишени.

Целью данной работы явилось выявление нарушений межсистемных взаимодействий при хроническом заболевании.

Материалы и методы

Обследовано 48 больных с хронической обструктивной болезнью легких как примером хронического воспалительного заболевания, возникающего в любом возрасте, одним из патофизиологических механизмов которого является депонирование нейтрофилов в слизистой дыхательных путей с ремоделированием бронхов и поражением паренхимы легких [1, 23]. Из групп наблюдения были исключены пациенты с отягощенным по развитию ХОБЛ наследственным анамнезом и работавшие во вредных производственных условиях, воздействующих на органы дыхания. Средняя длительность заболевания была $11,2 \pm 7,2$ года, средний возраст — $58 \pm 4,2$ года. У 20 пациентов наблюдалось легкое течение ХОБЛ (I стадия), у 28 человек — среднетяжелое течение заболевания (II стадия). Все пациенты находились в фазе ремиссии заболевания, получали базисную терапию (М-холинолитики). Диагноз выставлялся на основании общеклинических, функциональных и лабораторных методов обследования согласно рекомендациям, изложенным в Федеральной программе по ХОБЛ (2004) [18]. Аллергических заболеваний у обследованных выявлено не было. Группу контроля составили 27 здоровых добровольцев, не имеющих хронической бронхолегочной патологии и аллергических заболеваний, не курящих, с нормальной функцией внешнего дыхания, подтвержденной клиническими, функциональными и лабораторными методами обследования.

На клетках, полученных из мононуклеаров периферической крови доноров, исследовали уровень экспрессии молекул CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD22⁺, CD16⁺, CD25⁺ и HLA-DR⁺ (Беларусь). Определение TNF α и IL-8 проводилось иммуноферментным методом с использованием наборов DuoSet (Genzyme diagnostics, Cambridge, MA, USA). При определении цитокиновой реактивности иммунокомпетентных клеток (ИКК) использовалась модификация метода с определением индуцированного липополисахаридом (ЛПС) *E. coli* синтеза цитокинов и подсчетом индекса активности цитокиновой регуляции (ИАЦР = ЛПС(+)/ЛПС(-) [6]. Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) определяли по методу Д.Н. Маянского с соавт. (1988), оценивали фагоцитарный резерв (ФР) — отношение числа фагоцитов, стимулированных продигиозаном к нестимулированным, фагоцитарное число (ФЧ) — среднее число поглощенных одним фагоцитом частиц

латекса; процент нейтрофилов на каждой стадии фагоцитоза для определения завершенности процесса [10]. Для оценки кислородзависимых механизмов бактерицидности нейтрофилов использовали тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ), определяли НСТ резерв, индекс активации нейтрофилов (ИАН) и резерв индекса активации нейтрофилов (ИАНР), в качестве стимулятора использовался продигиозан [15]. Основные классы (А, М, G) иммуноглобулинов (Ig) в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом («Вектор-Бест», Новосибирск). Антиоксидантную активность (АОА) изучали в плазме крови, малоновый диальдегид (МДА) определяли в эритроцитах крови [10]. Количество восстановленного глутатиона определяли в цельной крови по методу Элмана [16]. Ферментативное звено АОА, представленное глутатиоредуктазой (ГР), глутатионпероксидазой (ГП) и каталазой (К), определяли в цельной крови. Активность ГР оценивали по скорости окисления НАДФ-Н в присутствии окисленного глутатиона [12]. Активность ГП анализировалась по изменению поглощения восстановленного глутатиона после инкубации в присутствии перекиси водорода [12], активность К — по скорости утилизации перекиси водорода [10].

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. Для обработки полученной информации использовались стандартные статистические процедуры, для углубленного анализа полученного материала применялся метод корреляционных плеяд Терентьева [15]. Анализу были подвергнуты только статистически достоверные связи. Плеяды первого уровня характеризовали пороговыми значениями $r = 0,99-0,9$; второго уровня — $0,89-0,8$; третьего уровня — $0,79-0,7$. Определялись следующие показатели: G — мощность плеяды (число признаков), G/k — относительная мощность плеяды (число признаков/общее количество участников), D — крепость плеяды (средняя арифметическая внутрплеядных коэффициентов), П — показатель полноты взаимосвязей. Чем выше (в %) показатель П, тем мощнее связаны между собой факторы в плеяде [15].

Результаты

В результате анализа лабораторных показателей, у всех обследованных с ХОБЛ наблюдались однонаправленные изменения иммунной системы в независимости от степени тяжести основного заболевания. Выявлено снижение содержания уровня клеток, несущих маркеры зрелых Т-лимфоцитов CD3 и CD4 на 35%, CD8 на 14%, что приводит к нарушению процессов регуляции через факторы межклеточной кооперации и, как следствие, к угнетению ответа

на митоген. У всех обследованных наблюдалось снижение суммарного процента завершающих стадий фагоцитоза в среднем на 39% в сочетании с низким показателем фагоцитарного числа (ФЧ – $3,23 \pm 0,14$), что свидетельствует о недостаточности поглотительной активности нейтрофилов и отсутствии достаточного киллинга и расщепления антигена. Бактерицидность нейтрофилов меньше связана с экспрессией поверхностных рецепторов и определяется активностью кислородзависимых и кислороднезависимых окислительных ферментативных систем, лизосомальных ферментов и антимикробных белков, высвобождаемых в процессе дегрануляции нейтрофилов. С помощью теста восстановления нитросиногетразолия (НСТ) определяли процесс активации фагоцитоза и выявили увеличение этого показателя на 38,5% у пациентов с легким течением и на 74,6% – со средним течением ХОБЛ. При этом наблюдалось снижение резерва НСТ до $1,29 \pm 0,14$ в независимости от степени тяжести ХОБЛ, что указывает на истощение резервных метаболических возможностей нейтрофильных гранулоцитов. У пациентов сохранялись компенсаторно высокими реакции окислительно-

го метаболизма (ИАН увеличен на 141%) и сочетались с низким резервом ИАН ($1,34 \pm 0,3$). О высокой антигенной нагрузке на организм пациента свидетельствовало увеличение числа клеток с рецепторами к CD25 (рецептор к IL-2) и HLA-DR на 81% и 41,9% соответственно. Остальные показатели звеньев иммунной системы находились в пределах нормы (табл. 1).

Ведущими нарушениями в системе ПОЛ-АОЗ у пациентов с ХОБЛ явились: снижение общей антиоксидантной активности, более выраженное у пациентов со средним течением ХОБЛ ($45,3 \pm 2,18\%$ против $47,7 \pm 2,3\%$), уменьшение активности энзимного звена антиоксидантной защиты, более выраженное у пациентов с легким течением основного заболевания (ГП – $84,01 \pm 11,64$ мкмоль/1 г Hb) по сравнению с уровнем этого показателя у больных среднетяжелым заболеванием ($107,3 \pm 13,9$ мкмоль/1 г Hb). Увеличение свободного глутатиона на 23% отмечалось у всех обследованных больных в независимости от степени тяжести ХОБЛ. Увеличение интегрального показателя интенсивности ПОЛ (МДА/АОА – $0,16 \pm 0,02$) наблюдалось только у пациентов со среднетяжелым течением заболевания (табл. 2).

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ ($M \pm m$)

Показатели	Больные ХОБЛ, n = 48	Здоровые, n = 27
Лейкоциты, г/л	$5,3 \pm 0,36$	$5 \pm 1,41$
Лимфоциты, %	$25,9 \pm 2,1$	$28,2 \pm 1,2$
CD3, %	$33,25 \pm 2,01^*$	$45 \pm 4,9$
CD4, %	$28,81 \pm 1,94^*$	$40 \pm 3,13$
CD8, %	$19,8 \pm 1,07$	$22 \pm 1,21$
CD4/CD8	$1,52 \pm 0,09^{**}$	$2,2 \pm 0,08$
ФАН, %	$60,61 \pm 3,5$	$62,4 \pm 1,41$
ФЧ	$3,31 \pm 0,21^*$	$4 \pm 2,83$
ФР	$1,01 \pm 0,003^*$	$1,04 \pm 0,001$
Завершенность ФАН, %	$31,04 \pm 2,3^{**}$	$50,9 \pm 3,4$
НСТ спонтанный, % (легкое/среднее течение ХОБ)	$17,4 \pm 3,66^{**}/22,7 \pm 3,40^{***}$	$13 \pm 2,07$
НСТР	$1,32 \pm 0,17^*$	$2,5 \pm 0,74$
ИАН, %	$0,27 \pm 0,05^*$	$0,12 \pm 0,03$
ИАНР	$1,42 \pm 0,24^*$	$2,8 \pm 0,92$
CD22, %	$19,4 \pm 1,06$	$24,5 \pm 1,3$
CD16, %	$16,7 \pm 1,6$	$17,5 \pm 1,06$
CD25, %	$19,2 \pm 1,7^{**}$	$9 \pm 0,8$
HLA-DR, %	$17,5 \pm 1,03^*$	$11,2 \pm 0,5$
IgA, г/л	$1,73 \pm 0,12$	$2 \pm 0,12$
IgM, г/л	$1,25 \pm 0,07$	$1,1 \pm 0,21$
IgG, г/л	$9,93 \pm 0,3$	$9,17 \pm 0,48$

Примечание: * – достоверно в сравнении с показателями у здоровых (** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; * – $p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПАЦИЕНТОВ ХОБЛ (M±m)

Показатели	ХОБЛ, легкое течение n = 20	ХОБЛ, среднее течение n = 28	Здоровые n = 27
МДА, мкмоль/г Hb	6,63±0,21*	6,69±0,39	7,62±0,34
АОА, %	47,7±2,32**	45,34±2,18***	61,86±3,52
МДА/АОА	0,138±0,008	0,16±0,02**	0,135±0,002
Глутатион, мкмоль/1г Hb	6,68±1,59*	6,85±1,27*	5,59±0,12
Глутатионпероксидаза, мкмоль/1г Hb	84,01±11,64*	107,34±11,53	128,56±12,27
Глутатионредуктаза, мкмоль/1г Hb	152,1±10,83	156,2±12,1	172,5±21,62
Каталаза, %	46,05±1,42**	40,57±1,21***	75,6±1,81

Примечание: * – достоверно в сравнении с показателями I здоровых (** – p < 0,01; *** – p < 0,001; * – p < 0,05).

У всех обследованных с ХОБЛ выявлена сниженная спонтанная и индуцированная ЛПС концентрация сывороточных цитокинов TNFα и IL-8 по сравнению с контрольной группой (табл. 3). У пациентов с легким течением заболевания при стимуляции ИКК ЛПС синтез IL-8 возрастал в 2 раза, TNFα – в 4 раза, по сравнению с группой здоровых доноров, в которой стимулированный синтез вышеуказанных цитокинов увеличивался в 6 и 14 раз соответственно (p < 0,001). При сти-

муляции ИКК пациентов со среднетяжелым течением заболевания уровни TNFα и IL-8 не менялись. Таким образом, иммунокомпетентные клетки больных ХОБЛ в фазу ремиссии не способны отвечать на дополнительную стимуляцию увеличением концентрации цитокинов, что свидетельствует о снижении их потенциальных резервов.

Таким образом, после проведенного клинического и иммунобиологического обследований

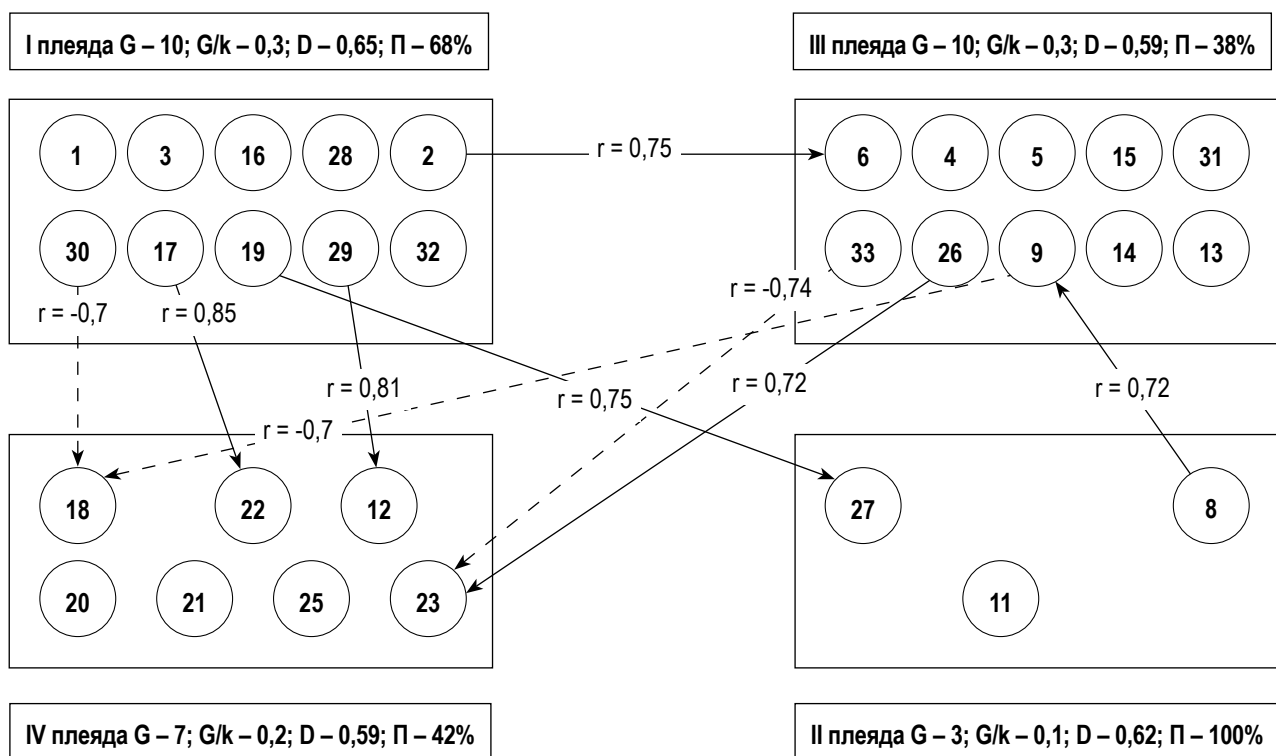


Схема 1 внутри- и межсистемных корреляционных плеяд в группе здоровых

Показатели: 1 – МДА; 2 – АОА; 3 – МДА/АОА; 4 – глутатион; 5 – глутатион-пероксидаза; 6 – глутатион-редуктаза; 7 – каталаза; 8 – TNFα; 9 – TNFα (*) ЛПС; 10 – ИАЦР TNFα; 11 – IL-8; 12 – IL-8 (*) ЛПС; 13 – ИАЦР IL-8; 14 – лейкоциты; 15 – лимфоциты; 16 – CD3*; 17 – CD4*; 18 – CD8*; 19 – CD4*/CD8*; 20 – CD22*; 21 – CD16*; 22 – R к IL-3; 23 – HLA-DR; 24 – фагоцитоз; 25 – фагоцитарный резерв; 26 – фагоцитарное число; 27 – НСТ; 28 – НСТ резерв; 29 – индекс активности нейтрофилов; 30 – индекс активности нейтрофилов резерв; 31 – IgA; 32 – IgM; 33 – IgG. Связь (→) – положительная; (- →) – отрицательная.

ТАБЛИЦА 3. УРОВЕНЬ И РЕАКТИВНОСТЬ ЦИТОКИНОВ TNF α И IL-8 У ОБСЛЕДУЕМЫХ В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ (M \pm m)

Цитокины (пг/мл)		Контрольная группа (здоровые), n = 27	Группа ХОБЛ	
			легкое течение, n = 20	среднее течение, n = 28
TNF α	Нестимулированные ИКК	50,0 \pm 0,04	25,0 \pm 0,08**	31,0 \pm 0,08**
	Стимулированные ИКК ЛПС	720,0 \pm 9,0	101,0 \pm 5,04***	41,0 \pm 0,01***
	ИАЦР	14,40 \pm 0,49	4,0 \pm 0,09***	1,04 \pm 0,02***
IL-8	Нестимулированные ИКК	115,0 \pm 2,0	124,0 \pm 1,6	46,0 \pm 0,07**
	Стимулированные ИКК ЛПС	980,0 \pm 8,0	214,0 \pm 1,21***	54,0 \pm 0,08***
	ИАЦР	8,52 \pm 0,05	2,04 \pm 0,06***	1,00 \pm 0,02***

Примечания: * – достоверное отличие (p < 0,05) по сравнению с группой контроля, ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

не были выявлены четкие отличительные особенности в антиоксидантной и иммунной системах у пациентов с ХОБЛ в зависимости от тяжести течения заболевания, не всегда степень тяжести коррелирует с нарушениями в этих системах, поэтому был выбран метод системного анализа всей совокупности признаков. С помощью метода корреляционных плеяд стало возможным охарактеризовать степень влияния иммуноком-

петентных клеток, факторов межклеточной регуляции и показателей, характеризующих состояние биомембраны на течение хронического воспалительного процесса.

В группе здоровых добровольцев выявлено четыре плеяды. Признаком-индикатором первой плеяды (G-10, G/k-0,3, D-0,65, П-68%) являлся показатель окислительного метаболизма нейтрофилов, положительно коррелирующий с МДА,

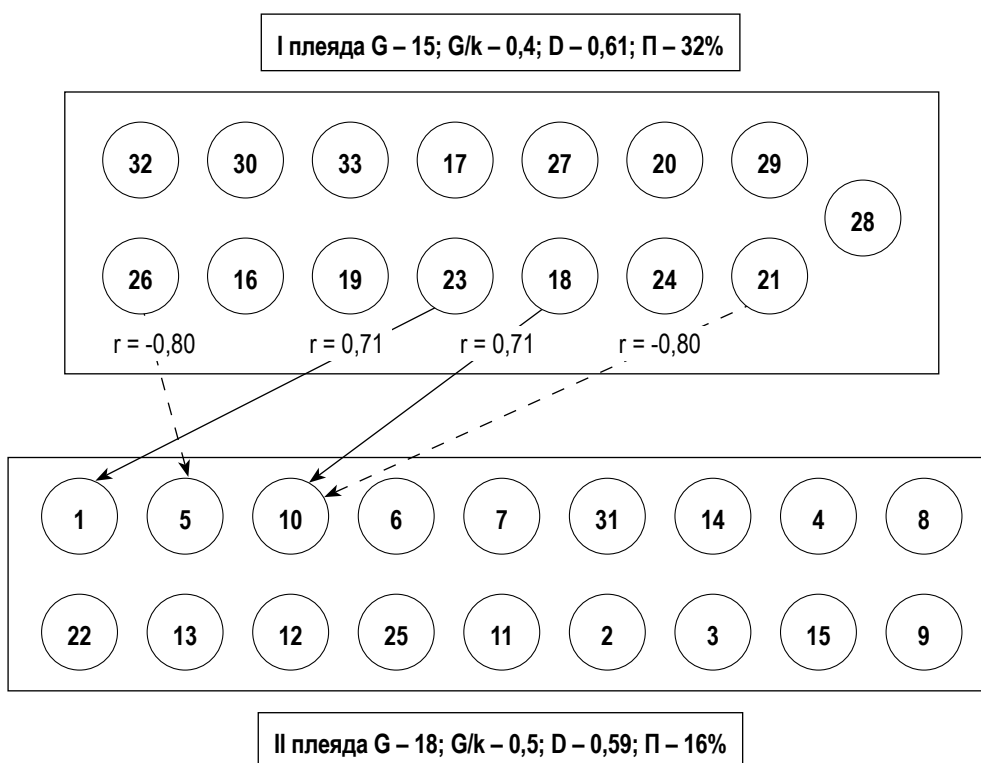


Схема 2 внутри- и межсистемных корреляционных плеяд у больных ХОБЛ легкой степени

Показатели: 1 – МДА; 2 – АОА; 3 – МДА/ АОА; 4 – глутатион; 5 – глутатион-пероксидаза; 6 – глутатион-редуктаза; 7 – каталаза; 8 – TNF α ; 9 – TNF α (+) ЛПС; 10 – ИАЦР TNF α ; 11 – IL-8; 12 – IL-8 (+) ЛПС; 13 – ИАЦР IL-8; 14 – лейкоциты; 15 – лимфоциты; 16 – CD3⁺; 17 – CD4⁺; 18 – CD8⁺; 19 – CD4⁺/CD8⁺; 20 – CD22⁺; 21 – CD16⁺; 22 – R к IL-3; 23 – HLA-DR; 24 – фагоцитоз; 25 – фагоцитарный резерв; 26 – фагоцитарное число; 27 – НСТ; 28 – НСТ резерв; 29 – индекс активности нейтрофилов; 30 – индекс активности нейтрофилов резерв; 31 – IgA; 32 – IgM; 33 – IgG. Связь: (—>) – положительная; (->) – отрицательная.

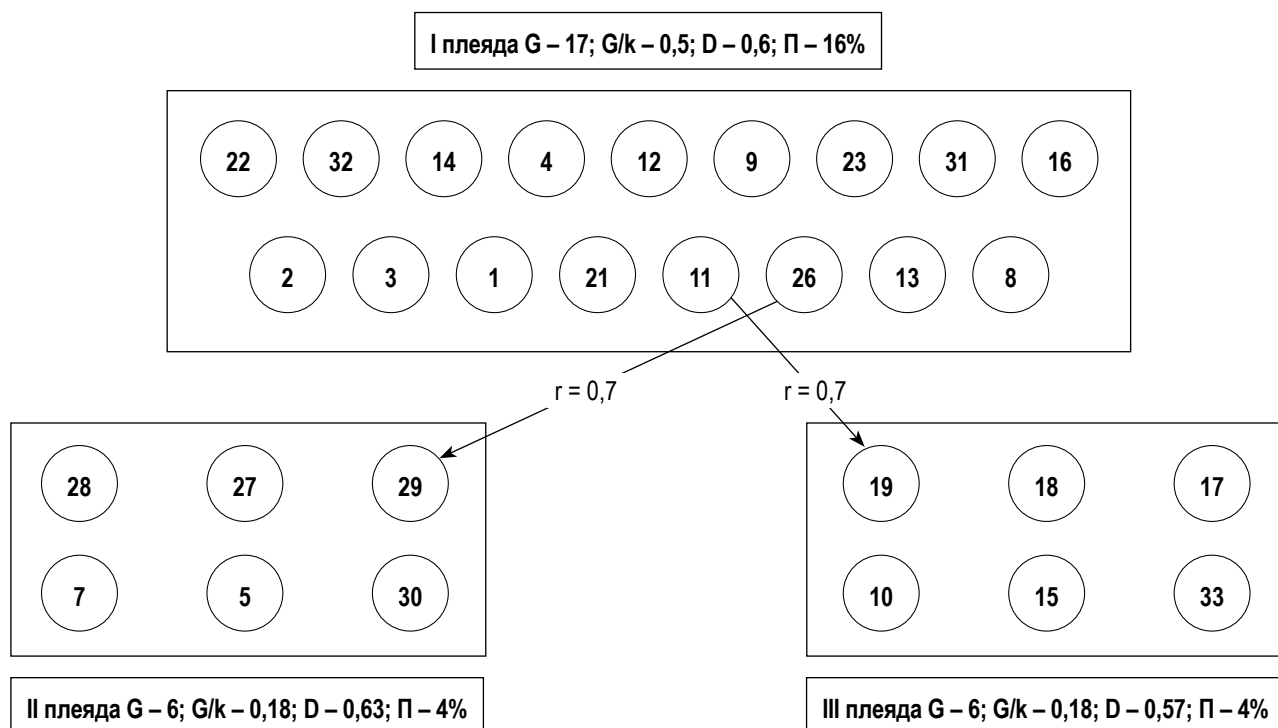


Схема 3 внутри- и межсистемных корреляционных плеяд у больных ХОБЛ средней степени

Показатели: 1 – МДА; 2 – АОА; 3 – МДА/ АОА; 4 – глутатион; 5 – глутатион-пероксидаза; 6 – глутатион-редуктаза; 7 – каталаза; 8 – TNF α ; 9 – TNF α (+) ЛПС; 10 – ИАЦР TNF α ; 11 – IL-8; 12 – IL-8 (+) ЛПС; 13 – ИАЦР IL-8; 14 – лейкоциты; 15 – лимфоциты; 16 – CD3 $^+$; 17 – CD4 $^+$; 18 – CD8 $^+$; 19 – CD4 $^+$ /CD8 $^+$; 20 – CD22 $^+$; 21 – CD16 $^+$; 22 – R к IL-3; 23 – HLA-DR; 24 – фагоцитоз; 25 – фагоцитарный резерв; 26 – фагоцитарное число; 27 – НСТ; 28 – НСТ резерв; 29 – индекс активности нейтрофилов; 30 – индекс активности нейтрофилов резерв; 31 – IgA; 32 – IgM; 33 – IgG. Связь: (→) – положительная.

МДА/АОА, CD4 $^+$, CD4 $^+$ /CD8 $^+$ и IgM. Межсистемные связи между компонентами иммунной и оксидантной систем являются обязательными для адекватного ответа на экстрацеллюлярный антиген, так как одним из механизмов внутриклеточного лизиса фагоцитированных антигенов являются окисление и протеолиз (схема 1) [16].

Во второй по значимости плеяде (G-3, G/k-0,1, D-0,62, П-100%) признаком-индикатором являлся уровень секреции TNF α , с которым имел положительную связь показатель НСТ и IL-8. Это свидетельствует о том, что стимуляция иммунного ответа на начальных и ограничение на поздних этапах воспалительного процесса является обязательным условием поддержания постоянства внутренней среды организма и обеспечивается цитокиновой секрецией, представленной во второй плеяде.

В построении третьей плеяды (G-10, G/k-0,3, D-0,59, П-38%) важную роль сыграл фермент ГП, являющийся важным показателем ферментативного звена антиоксидантной системы (АОС), который имел положительную связь с глутатионом, лимфоцитами, фагоцитарным числом и отрицательную – с ГР. Уровень глутатиона прямо пропорционально связан с активностью ГП и обратно пропорционально – с ГР. Это объясняет за-

кономерно протекающие реакции по восстановлению и обратной биорегенерации окисленного глутатиона. Система глутатиона – одна из мощных универсальных антирадикальных систем, только достаточное содержание ГП защищает организм от накопления высокотоксичных липоперекисных соединений и дает возможность фагоцитам полноценно перерабатывать патогены без ущерба собственным тканям [11]. Моноцитарно-макрофагальные клетки представлены в каждой плеяде, так как именно это звено находится на первой линии защиты организма от чужеродных патогенов и дает сигнал об активации специфического иммунного ответа [3].

В состав четвертой плеяды (G-7, G/k-0,2, D-0,59, П-42%) с предиктором CD25 $^+$ включены показатели клеточного звена иммунной системы, имеющие положительные внутрисистемные связи.

В результате анализа межсистемных взаимодействий у пациентов с легким течением хронического воспалительного заболевания – I стадией ХОБЛ – были выявлены всего две корреляционные плеяды (схема 2). Отмечалось нарастание силы связи, увеличение количества взаимосвязей между изучаемыми показателями, увеличение мощности плеяд по сравнению с группой здоровых обследованных. Первая плеяда (G-15,

G/k-0,4, D-0,61, П-32%) в своем составе имела предиктор НСТР и показатели клеточного, гуморального звеньев и неспецифической резистентности, положительно связанные друг с другом: НСТР и ИАН ($r = 0,77$), НСТР и CD3⁺ ($r = 0,76$), НСТР и CD3/CD4 ($r = 0,73$), НСТР и ФАН ($r = 0,72$), НСТР и CD16⁺ ($r = 0,65$). Обнаружена умеренная степень корреляции между бактерицидной активностью нейтрофилов и показателями гуморального звена иммунной системы: НСТР и IgM ($r = 0,69$), ИАНР и IgM ($r = 0,74$). Именно с наличием хронического очага инфекции и необходимостью элиминации антигенов связано появление корреляционных связей между показателями моноцитарно-макрофагальной системы и гуморального звена иммунитета в отличие от группы здоровых обследуемых. Признаком-индикатором второй плеяды (G-18, G/k-0,5, D-0,59, П-16%) являлся показатель ГП, с которым установилась положительные связи уровня секреции цитокинов и показателей гуморального звена иммунной системы. Глутатион прямо пропорционально связан с К ($r = 0,8$), но не имеет связей с ГР и ГП, в отличие от здоровых лиц. Были обнаружены межсистемные связи между показателями свободно-радикального окисления (СРО) липидов и сывороточными уровнями цитокинов: АОА и IL-8 ($r = 0,78$), МДА/АОА и IL-8 ($r = 0,66$), МДА и TNF α ($r = -0,61$). При анализе корреляционных связей Спирмена у больных с легким течением ХОБЛ выявлено увеличение мощности связи между показателями иммунной и ПОЛ-АОС, снижение удельного веса параметров, характеризующих звено неспецифической резистентности, необходимых для связанной работы всех иммунных клеток. Обнаружено полное отсутствие положительных связей ЛПС стимулированного синтеза цитокинов и других иммуноцитов, что является показателем нарушения паракринной и аутокринной регуляции гомеостаза [17].

При среднетяжелом течении заболевания выделены три плеяды (схема 3), в которых отмечается уменьшение количества взаимосвязей между изучаемыми показателями по сравнению с полученными результатами у пациентов с легким течением заболевания. Наиболее многочисленная плеяда первого уровня (G-17; G/k-0,5; D-0,6; П-16%). Предиктором первой плеяды явился IL-8, положительно коррелирующий с TNF α , МДА/АОА, МДА, АОА, глутатионом, лейкоцитами, CD25⁺, гуморальными факторами – IgM, IgA. Одним из факторов развития хронического заболевания и прогрессирования болезни является интенсификация ПОЛ. Именно этим можно объяснить выявленную у данной категории больных высокую степень корреляции между показателями системы ПОЛ-АОЗ (самый высокий коэффициент ранговой корреляции Спирмена $r = 0,99$) и составляющими иммунного ответа. Подтверждается влияние этого блока показателей

на клеточный иммунитет связями: CD3⁺ с АОА ($r = -0,85$), CD3⁺ с МДА/АОА ($r = 0,73$). Цитокиновый блок в данной плеяде имеет положительные крепкие внутрисистемные связи (в среднем $r = 0,7$). Не обнаружены связи между уровнями секреции цитокинов и показателями моноцитарно-макрофагальной системы, что может быть связано с низкой способностью мононуклеаров крови продуцировать цитокины в ответ на стимуляцию ЛПС и является показателем формирования иммунной дисфункции. Вторая плеяда сформировалась из показателей, определяющих потенциал иммунокомпетентной клетки (G-6; G/k-0,18; D-0,63; П-4%). Предиктором данной плеяды выступает НСТР, имеющий прямо пропорциональную зависимость с ИАН ($r = 0,86$), ГП ($r = 0,56$) и К ($r = 0,76$). Третья плеяда по мощности и силе равноценна второй плеяде (G-6; G/k-0,18; D-0,57; П-4%). В третьей плеяде вошли показатели клеточного, гуморального иммунитета и цитокиновые показатели. Центром данной плеяды являлся CD8⁺. Обращает на себя внимание, что только у пациентов со средней степенью тяжести ХОБЛ одними из центральных клеток стали цитотоксические Т-лимфоциты с условно супрессирующей активностью. Активация наивных CD8⁺ лимфоцитов завершается их превращением в клетки с биоагрессивным потенциалом – Т-киллеры, которые при реализации экстрацеллюлярной цитотоксичности могут участвовать в повреждении мембран нормальных клеток и межклеточного вещества тканей [5, 8]. Это является одним из механизмов, поддерживающих рост и агрессивность очага хронического воспаления, что приводит к патоморфологической перестройке структуры ткани, т.е. формированию хронической гранулемы и способствует прогрессированию заболевания.

Заключение

1) Межклеточные взаимодействия влияют на адекватность и реализацию механизмов иммунореактивности, от которых зависит степень тяжести, прогноз течения и исход хронического заболевания, а также эффективность проводимой терапии.

2) Метод корреляционных плеяд дает возможность выявлять и объективно оценивать взаимосвязи всех количественных показателей резистентности, что в свою очередь, позволяет находить новые объективные закономерности развития иммунодепрессии.

3) При легком течении хронического воспалительного заболевания отсутствует физиологическая стадийная активация клеток. Имеется гипореактивность гранулоцитарных фагоцитов, а неадекватность реализации этого этапа иммунного ответа является предпосылкой формирования иммунной дисфункции в процессе осуществления адаптивного иммунного ответа. Обнаружено нарушение синтеза цитокиновых регуляторных

факторов, что является причиной альтерации, переходящей в хроническую форму.

4) При среднетяжелом течении хронического заболевания отмечается общая иммунодепрессия, выражающаяся нарастанием субпопуляционного дисбаланса супрессорных клеток, ареактивностью клеток за счет нарушения регуляторных механизмов, истощением активности ферментов АОЗ в общей системе межклеточных взаимодействий, что является одним из механизмов разрушения мембран клеток и патологического изменения в органах.

5) Выявлены маркеры прогрессирования хронического заболевания, утяжеляющие исходную иммунокомпроментацию: снижение удельного веса показателей, характеризующих звено неспецифической резистентности, отсутствие ЛПС индуцированной секреции цитокинов, увеличение удельного веса цитотоксических Т-лимфоцитов с условно супрессирующей активностью.

Список литературы

1. Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др. Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 1. — С. 9-33.

2. Гельцер Б.И., Маркелова Е.В., Просекова Е.В., Кочеткова Е.А. Система цитокинов и болезни органов дыхания // Терапевт. арх. — 2002. — № 11. — С. 94-99.

3. Заславская М.И., Маянский А.Н. Нейтрофилзависимое воспаление на фоне дестабилизации внутрисосудистого гомеостаза // Цитокины и воспаление. — 2005. — № 1, Т. 5. — С. 50-52.

4. Земсков А.М., Земсков В.М., Вороновский В.А., Новикова Л.А. Биохимическая составляющая дифференцированной иммунокоррекции // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2000. — № 4. — С. 15-22.

5. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Пинегин Б.В., Сетдикова Н.Х. Синдром вторичной иммунной недостаточности (протоколы диагностики и лечения) // Иммунология. — № 5. — С. 8-9.

6. Исаченко Е.Г., Виткина Т.И., Геронина С.А., Бердышев Е.В. Спонтанный и липополисахаридиндуцированный синтез цитокинов клетками крови человека в норме и при аллергопатологиях // Иммунология. — 1999. — № 5. — С. 37-39.

7. Калинина Е.П., Журавская Н.С., Исаченко Е.Г. Способ диагностики степени тяжести хронического обструктивного бронхита. ПАТ. 2231789 от 27.06.2004 // Бюл. № 18.

8. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики // Цитокины и воспаление. — 2006. — № 21, Т. 5. — С. 15-28.

9. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. — 2000. — № 7. — С. 48-60.

10. Медицинские лабораторные технологии и диагностика / Под ред. А.И. Карпищенко. — СПб: Интермедика, 1999. — 656 с.

11. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфякин В.А. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. — М.: Слово, 2006. — 556 с.

12. Новгородцева Т.П., Эндакова Э.А., Янькова В.И. Руководство по методам исследования параметров системы «перекисное окисление липидов—антиоксидантная защита» в биологических жидкостях. — Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2003. — 80 с.

13. Новиков Д.К. Патология системы иммунитета. — М.: Нац. акад. микологии, 2003. — 368 с.

14. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). — М.: Медицина, 2002. — 168 с.

15. Терентьев П.В., Ростова Н.С. Практикум по биометрии. — Л.: Изд-во ЛГУ, 1977. — 22 с.

16. Тоголян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. — СПб: Наука, 2000. — Т. 1, 2. — 231 с.

17. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология. — 2001. — № 5. — С. 4-7.

18. Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей. — М.: Медицина, 2004. — 61 с.

19. Эндакова Э.А. Биомедицинские аспекты доклинического и послеклинического периодов болезни // Бюл. Сиб. отд-ния РАМН. — 1998. — № 1. — С. 10-15.

20. Agacdiken A., Basyigit I., Ozden M., Yildiz F., Ural D., Maral H., Boyaci H., Ilgazli A., Komsuoglu B. The effects of antioxidants on exercise-induced lipid peroxidation in patients with COPD // Respirology. — 2004. — Vol. 9. — P. 38-42.

21. Casagrande S., Bonetto V., Fratelli M., Gianazza E., Eberini I., Massignan T., Salmona M., Chang G., Holmgren A., Ghezzi P. Glutathionylation of human thioredoxin: a possible crosstalk between the glutathione and thioredoxin systems. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2002. — P. 9745-9749.

22. Decramer M., Roussos C.S., Rodriguez-Roisin R. Cytokines and obstructive lung disease: introduction // Eur. Respir. — 2001. — Vol. 18. — P. 1-2.

23. Rennard S. Pathophysiological mechanisms of COPD // Eur. Resp. Rev. — 1997. — Vol. 91. — P. 2-8.

поступила в редакцию 25.12.2006

отправлена на доработку 07.01.2007

принята к печати 25.01.2007