

НАРУШЕНИЕ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ КОЛИТОМ

Л.М. Пасиешвили, Н.М. Железнякова

Харьковский государственный медицинский университет

Ключевые слова: хронический колит, иммунная система, цитокины.

Хронизация воспалительных заболеваний внутренних органов всегда идет по единому "сценарию", в котором главная роль отводится развитию вторичной иммунной недостаточности. Такие изменения в иммунной системе обусловлены чрезмерными нагрузками на нее. Это приводит к превышению ее функционального лимита, исходом которого может быть функциональный срыв и развитие патологии. С учетом многокомпонентности иммунной системы и значимости каждого из компонентов для ее функционирования в целом, совершенно очевидно, что уменьшение или отсутствие ее отдельных составляющих еще не означает нарушения всей системы [2, 6]. Однако в условиях дефицита отдельных компонентов иммунной системы вероятность такого срыва особенно велика, хотя и не обязательна. И определяется она уровнем нагрузок, предъявляемых окружающей средой или собственными антигенами [4, 6]. Таким образом, структурные нарушения в иммунной системе могут привести к иммунодефициту, который в зависимости от степени выраженности и значимости иммунных компонентов может вызывать риск или развитие нарушений ее функций.

В настоящее время, давая определение роли и функции иммунной системе в организме, кроме всех прочих ее функций, оговаривается роль в поддержании постоянства антигенного гомеостаза, то есть способность к полноценной защите от внешних и внутренних антигенов.

Доказано, что изменения в иммунной системе могут развиваться по типу хронической иммунной недостаточности, когда нарушены процессы распознавания и элиминации чужеродных антигенов, или в виде патологии иммунной системы — в случае извращения иммунного ответа [4]. Трансформация хронической иммунной недостаточности в патологию системы, по-видимому, связана с постоянным антигенным раздражением из очага хронического воспаления и утратой ориентации иммунной системой в дифференциации нормальных и патологически измененных тканей, что в конечном итоге вовлекает в повреждение не только ткани из очага воспаления, но и любые другие [4, 8].

Рассматривая в этом аспекте развитие и хронизацию заболеваний внутренних органов, можно констатировать, что их длительное прогрессирующее течение, вовлечение других органов и систем, а также развитие осложнений являются итогом указанных нарушений, а коррекция выявляемых нарушений во многом определяет прогноз.

С позиций изменений в иммунной системе мы провели изучение специфического и неспецифического иммунитета у больных хроническим колитом (ХК).

Хронический колит относят к хроническим неспецифическим заболеваниям кишечника, при котором морфологические изменения в слизистой оболочке обуславливают его клиническую картину. Распространенность хронических заболеваний кишечника довольно велика, по данным статистики, они встречаются в 12,7 случая на 100 тысяч населения, а увеличение отмечено в пределах 2,4% в год [5]. В последние годы регистрация больных ХК несколько уменьшилась, что, по-видимому, обусловлено выделением из этой нозологии новой формы — "синдром раздраженного кишечника". И в тоже время ХК остается довольно распространенным заболеванием, симптоматика которого приводит к длительной утрате трудоспособности и ухудшению качества жизни.

Цель работы — уточнение запуска каскада иммунных реакций и их взаимодействие при обострении патологического процесса у больных ХК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследован 41 больной ХК, диагноз которого был подтвержден данными клинических и результатами лабораторно-инструментальных методов исследования, оговоренных стандартами дополнительных методов исследования для данной нозологии. Возраст больных составлял от 32 до 56 лет (большинство — лица старше 45 лет — 58,5%); длительность заболевания от 4 до 17 лет. Среди обследованных преобладали женщины — 70,7%. Состояние иммунной системы оценивали по результатам исследования показателей неспецифического (С-РБ, фагоцитарное число — ФЧ и фаго-

цитарний індекс — ФІ); провоспалительных цитокинов — ФНО- α и ИЛ- β (иммуноферментный метод с использованием стандартных систем "Протеиновый контур", Санкт-Петербург) и специфического иммунитета (клеточного и гуморального). При этом состав клеточных показателей исследовали в цитотоксическом тесте с использованием моноклональных антител (В.Фролов, 1989), содержание иммуноглобулинов — методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле (по Манчини); уровень и молекулярный состав ЦИК — методом В.Фролова и соавт. (1990).

Нормативные показатели этих методик были получены при обследовании 20 практически здоровых людей аналогичных возраста и пола.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что уже на ранних этапах активности воспалительного процесса в кишечнике наблюдается повышение содержания провоспалительных цитокинов, местом выработки которых в большинстве своем являются макрофаги/моноциты — система неспецифического иммунитета. При воспалении у обследуемых больных продукция моноцитов резко возростала как в общем анализе крови, так и слизистой кишечника (результаты ректоро- или колоноскопии с забором биопсийного материала для морфологического и цитологического исследований), чтобы обеспечить возросшие потребности к клеткам, обладающим фагоцитирующими свойствами. Однако фагоцитарная активность этих клеток уменьшалась, что подтверждалось снижением фагоцитарного индекса более чем в 3 раза и ФЧ в 1,85 раза по отношению к норме. Можно предположить, что формирование активной фазы заболевания и его течение (хронический рецидивирующий процесс) является результатом или развившегося дефекта в системе неспецифического иммунитета, что приводит к снижению активности гранулоцитов, или следствием их повышенного распада при чрезмерной нагрузке на эту систему.

Учитывая, что она первой вступает во взаимодействие с антигеном и в такой ситуации ее ответ неадекватен потребностям, есть предположения, что в большей степени нагрузка падает на следующий защитный барьер организма — специфическую иммунную систему. Посредником такого сообщения между системами являются цитокины. В качестве факторов, усиливающих моноцитопоз, выступают провоспалительные цитокины, которые продуцируются и секретируются макрофагами в очаге воспаления [7]. У больных ХК отмечалось повышение содержания ФНО- α и ИЛ- β , которые рассматриваются как медиаторы воспаления и промежуточные мессенджеры иммунной системы, до $(57,3 \pm 2,8)$ нг/л (при норме $38,7 \pm 2,4$) и до $(49,8 \pm 3,1)$ нг/л (при норме $23,2 \pm 1,14$) соответственно. Таким образом, осуществляется позитивная регуляция моноцитопоза с обратной связью [3,9]. Активизация цитокинового звена иммунитета идет в виде каскада единой регуляторной сети.

То есть для цитокинов характерны плейотропность, дублирующие и перекрывающиеся факторы: один цитокин индуцирует продукцию другого [1, 9]. Так, реакция провоспалительных цитокинов в очаге воспаления идет в виде каскада, где пусковым цитокином выступает ИЛ- β , который, в свою очередь, индуцирует выработку ФНО- α . Сбалансированность цитокиновой регуляции основывается на равновесии альтернативных по биологической активности пулов молекул, нарушение которых ведет к развитию патологического процесса [6, 8]. Следовательно, при попадании антигена в организм ответ на его внедрение контролирует система иммунитета, напряженность и выраженность которой зависит от силы раздражителя, реактивности организма и состояния ее отдельных звеньев.

Исследование показателей специфического иммунитета показало, что течение ХК, в частности обострение заболевания, приводит к активизации как его клеточного, так и гуморального звеньев. При этом развивается вторичная иммунная недостаточность, характеризующаяся Т-лимфопенией (CD3+ до $49,0 \pm 2,1\%$ при норме $75,9 \pm 1,9\%$) и дисбалансом субпопуляционного состава Т-лимфоцитов. При этом отмечалось снижение содержания CD4+ -клеток ($P < 0,001$) и CD8+ до $(0,39 \pm 0,03) \times 10^9$ /л при норме $(0,46 \pm 0,02) \times 10^9$ /л ($P < 0,01$); прогрессивно уменьшался иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) — показатель дифференциации лимфоцитов, который составил $1,6 \pm 0,06$ при норме $2,2 \pm 0,08$.

Показатели гуморального иммунитета также характеризовали изменения в данной системе: отмечено повышение IgA (в 1,4 раза), IgM (в 1,3) и IgG (в 1,6). Одновременное повышение всех классов иммуноглобулинов обычно не характерно для хронического воспаления, но в данном случае такие изменения, по-видимому, можно трактовать как результат сочетанной инфекции, которая выступает антигеном, а достоверное повышение IgG — показателем напряженности противoinфекционного иммунитета.

Напряженность гуморального иммунитета была подтверждена увеличением содержания ЦИК, $(4,15 \pm 0,1)$ г/л при норме $(1,9 \pm 0,08)$ г/л, и, в основном, их наиболее токсических фракций — средне- и низкомолекулярных (сумма токсических фракций составила 73,2% при контроле 54,3%). Следовательно, при активности процесса у больных ХК наблюдается усиленная выработка антител и формируется синдром иммунотоксикоза.

Таким образом, развитие ХК и стадия обострения заболевания обусловлены изменениями в системе иммунитета на всех уровнях. Запуск этой системы может быть обусловлен как специфическим антигеном, так и ее выходом из-под контроля в результате постоянно действующей неадекватной нагрузки. Выраженность ответа иммунной системы, по-нашему мнению, определяется не столько свойствами антигена, сколько состоянием макроорганизма и, в частности, сбоем отдельных

компонентів системи імунітету, а течення і прогресування захворювання — адекватністю реагування і відновлення даної системи.

ВИВОДИ

У хворих хронічним колітом спостерігаються зміни в системі специфічного і неспецифічного імунітету, які виникають в результаті підвищеної антигенної навантаження або істотної її захисних властивостей.

Формування активної стадії захворювання здійснюється каскадом послідовно вклю-

чаючихся механізмів: неспецифічний імунітет (збільшення вмісту макрофагів, зниження ФЧ і ФІ) — цитокини (збільшення виробки ФНО- α і ІЛ- β) — специфічний імунітет (Т-лімфопенія, збільшення вмісту іммуноглобулінів і ЦИК). Причому вираженість цих змін, по-видимому, є результатом стану макроорганізму і, в меншій ступені, залежить від сили антигену.

Результат наведених досліджень підтверджує необхідність проведення іммунокорекції у хворих хронічним колітом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зубова С.Г., Окулов В.Б. Молекулярні механізми дії фактора некрозу пухлики і трансформуючого фактора росту в процесі відповіді макрофага на активацію // Імунологія.— 2001.— № 5.— С. 18—21.
2. Михайленко А.А., Покровський В.И. Вторична імунна недостаточність // Тер. арх.— 1998.— № 11.— С. 5—9.
3. Михайлова А.А. Миелопептиди і їх роль в функціонуванні імунної системи // Імунологія.— 2001.— № 5.— С. 16—18.
4. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клітини імунної системи.— СПб, 2000.— 237 с.
5. Філіпов Ю.О., Шмігель З.М., Котельнікова Г.П. Рівень поширеності і захворюваності на хвороби органів травлення в Україні серед дорослих людей і підлітків // Гастроентерологія: Міжвід. зб.— Дніпропетровськ, 2001.— Вип. 32.— С. 3—6.
6. Фрейдлин И.С. Імунна система і її дефекти.— СПб, 1998.— 307 с.
7. Фрейдлин И.С. Паракринні і аутокринні механізми цитокинової іммунорегуляції // Імунологія.— 2001.— № 5.— С. 4—7.
8. Janeway Ch., Travers P., Walport N., Carpa J. Immunobiology: the Immune System in Health and Disease.— London, 1999.— 342 p.
9. Thomson A. The Cytokine Handbook.— London, 2002.

ПОРУШЕННЯ РЕГУЛЯЦІЇ ІМУННИХ ПРОЦЕСІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ КОЛІТ

Л.М. Пасієшвілі, Н.М. Железнякова

Доведено, що формування та прогресування хронічного коліту призводить до розвитку вторинного імунodefіциту. В запуску імунних порушень беруть участь система неспецифічного імунітету, прозапальні цитокини та клітинні й гуморальні ланки імунітету.

DISTURBANCES OF IMMUNE PROCESSES REGULATION IN PATIENTS WITH CHRONIC COLITIS

L.M. Pasieshvili, N.M. Zheleznyakova

It was shown that chronic colitis formation and progression leads to the secondary immunodeficiency. Nonspecific immunity system, proinflammatory cytokines and cellular and humoral links of immunity take part in the triggering of immune disturbances.